

M/ TESIS/ 2555

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**VALOR DE LOS MARCADORES DE
RESPUESTA INFLAMATORIA Y
PROTEÍNAS DE LA HEMOSTASIA
EN EL TROMBOEMBOLISMO
PULMONAR**

TESIS DOCTORAL

MARÍA DEL CARMEN FENÁNDEZ CAPITÁN

Reg FM: 24050

BIBLIOTECA FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



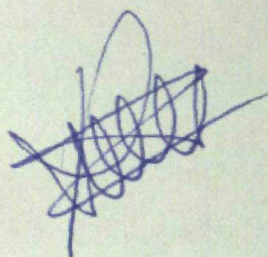
Junio 2004

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA MADRID
REGISTRO GENERAL

Entrada 01 N° 200400008842
12/05/04 10:16:17

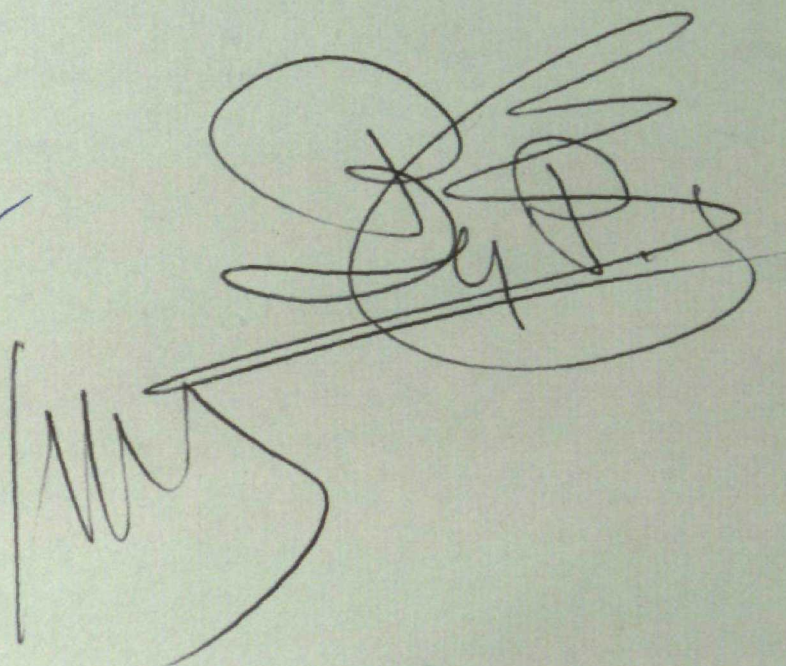
Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de Liberalmente Censurada

Madrid, 5-VII-2004



Florinda Gilman

Galacra





Hospital Universitario La Paz



D. FRANCISCO ARNALICH FERNÁNDEZ, Catedrático de Medicina Interna de la UAM y Jefe de sección de Medicina Interna del Hospital Universitario "La Paz" y Dña. AURORA FERNÁNDEZ PAVÓN Jefa de Sección de Hematología del Hospital Universitario "La Paz"

CERTIFICAN:

Que Doña. **María del Carmen Fernández Capitán**, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario "La Paz", ha estado trabajando bajo su dirección en el proyecto titulado: **"Valor de los marcadores de respuesta inflamatoria y proteínas de la hemostasia en el tromboembolismo pulmonar"**, que ha sido desarrollado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario "La Paz", para optar al grado de Doctor en Medicina.

Este trabajo reúne las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser sometido a evaluación por la comisión asignada.

Madrid, 11 de mayo de dos mil cuatro.

F. Arnalich Fernández
Director de Tesis

A.. Fernández Pavón
Codirectora de Tesis

ÍNDICE

I INTRODUCCIÓN	1
PATOGENESIS	3
Factores de riesgo genéticos	6
Coagulación y trombosis	6
<i>Mecanismos procoagulantes</i>	7
<i>Factores de riesgo congénitos</i>	11
<i>Déficit de antitrombina (AT)</i>	12
<i>Déficit de proteína C (PC)</i>	13
<i>Déficit de proteína S (PS)</i>	14
<i>Resistencia a la proteína C activada</i>	14
<i>Factor V Leiden</i>	14
<i>Gen G 20210 A de la Protrombina</i>	15
<i>Hiperhomocisteinemia</i>	15
Factores de riesgo adquiridos	17
<i>Situaciones clínicas de riesgo:</i>	19
Endotelio, inflamación y trombosis venosa	22
PREVALENCIA	24
CLÍNICA	26
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	32
Pruebas analíticas	32
<i>Gasometría arterial</i>	32
<i>Dímero D</i>	33
Electrocardiograma (ECG)	34
Ecocardiograma (ECO)	36
Gammagrafía pulmonar	37
Radiografía de Tórax	38
Angiografía pulmonar con tomografía axial computarizada helicoidal (TCH)	39
Resonancia magnética (ARM 3D)	41
Doppler de miembros inferiores	42
Arteriografía pulmonar	42
CLASIFICACIÓN DEL TEP AGUDO	43
TROMBOEMBOLISMO CRÓNICO	45
TRATAMIENTO	47
Tratamiento inicial del TEP	48

<i>Terapia anticoagulante</i>	48
<i>Tratamiento trombolítico</i>	51
<i>Interrupción de vena cava con filtro</i>	52
<i>Embolectomía quirúrgica</i>	53
Tratamiento a largo plazo del TEP (profilaxis secundaria).....	54
II HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	58
Endotelio, trombosis e inflamación.....	58
HIPÓTESIS.....	60
OBJETIVOS.....	61
Objetivo general.....	61
Objetivos específicos.....	61
III PACIENTES Y MÉTODOS	63
UBICACIÓN.....	64
PACIENTES.....	64
Criterios de inclusión y exclusión.....	64
DETERMINACIONES DE LABORATORIO.....	65
Técnicas de determinación.....	65
<i>Hemostasia basal</i>	65
<i>Proteínas inhibidoras de la coagulación</i>	66
<i>Determinación de anticoagulante lípico</i>	67
<i>Determinación factorial</i>	68
<i>Estudio del fenotipo RPCA</i>	68
<i>Determinaciones genéticas</i>	69
<i>Determinación de mediadores de respuesta inflamatoria</i>	71
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE IMAGEN.....	72
<i>Radiografía de tórax</i>	72
<i>Angiografía pulmonar con TCH</i>	72
Criterios diagnósticos.....	74
RECOGIDA DE DATOS.....	74
SEGUIMIENTO EVOLUTIVO.....	76
ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	76
IV RESULTADOS	78
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	79
<i>Características demográficas, edad, sexo, peso y talla</i>	79
<i>Procedencia</i>	79
<i>Antecedentes personales</i>	80

<i>Antecedentes de ETEV</i>	80
<i>Factores predisponentes</i>	81
CLÍNICA.....	82
<i>Signos Generales</i>	83
<i>Signos Cardiológicos</i>	83
<i>Signos Pulmonares</i>	84
<i>Alteraciones en MMII</i>	85
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	85
Alteraciones del ECG	85
Gasometría arterial basal	86
Clasificación de los pacientes según los criterios de estratificación del grado de sospecha de Wells (Tabla 9)	87
HEMOSTASIA.....	87
Dimero-D.....	89
MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA	93
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE IMAGEN.....	103
Radiografía de Tórax.....	103
Angiografía Pulmonar con TCH	104
EVOLUCIÓN.....	106
Angiografía pulmonar con TCH a los seis meses.....	108
Clínica a los 6 meses	110
Complicaciones	111
Mortalidad	111
V DISCUSION	113
Resultados epidemiológicos y clínicos	117
Hemostasia.....	118
Marcadores de respuesta inflamatoria.....	121
Radiografía de tórax	125
Angiografía pulmonar con TCH.....	126
Evolución y Angiografía Pulmonar con TCH a los 6 meses.....	127
VI CONCLUSIONES	129
VII RESUMEN	132
VIII ANEXOS.....	136
IX BIBLIOGRAFÍA	137

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Número</i>		<i>Página</i>
Figura 1.	Diagrama de la cascada de la coagulación.....	8
Figura 2.	TCH axial con contraste a nivel de las venas pulmonares inferiores . A)ventana de mediastino con aparente defecto de repleción en las arterias de LID; B) ventana de parénquima al mismo nivel en la que se demuestra que corresponde a una vena pulmonar no rellena de contraste.	40
Figura 3.	TCH axial (3mm de colimación) que muestra un trombo serpiginoso central que afecta a ambas arterias principales.	43
Figura 4.	TCH axial (3mm de colima-ción) con contraste que muestra trombos en ambas arterias lobares superiores.....	43
Figura 5.	Tromboembolismo segmentario.TCH axial con contraste con ventana de mediastino A) trombos múltiples algunos de ellos oclusivos en las arterias segmentarias de ambos lóbulos inferiores, B) la ventana de parénquima confirma que se trata de arterias al ir acompañadas de sus bronquios correspondientes.....	44
Figura 6.	Tromboembolismo subsegmentario aisla-do en LSI. TCH axial (3mm de colimación) a través de los lóbulos superiores en la que se visualiza un defecto de repleción circular en una arteria subsegmentaria de LSI.....	44
Figura 7.	TEP crónico. Marcado aumento de tamaño de la arteria pulmonar principal y persistencia de un pequeño trombo circular en la arteria lobar inferior derecha.	46
Figura 8.	TEP crónico. Asimetría vascular y trombos excéntricos en A) arteria lobar inferior izquierda y B) arteria pulmonar principal izquierda susceptibles de endarterectomia.....	46
Figura 9.	Patrón en mosaico. TCH axial (3mm de colimación) en ventana de parénquima a nivel de lóbulos superiores que muesra un patrón en mosaico con asimetría de la vascularización por TEP crónico.....	47
Figura 10.	TEP Agudo con infarto pulmonar. A) Radiografía PA de Tórax con consolidación parenquimatosa de morfología triangular en LID; B) Radiografía Lateral que confirma la localización posterior de la consolidación así como su morfología triangular"Imagen de Joroba de Hampton".....	104
Figura 11.	TEP Central y Periférico. A) Imagen axial de 3 mm de colimación que muestra defectos de repleción en arteria lobar inferior derecha y	

	segmentarias inferiores izquierdas; B) Reconstrucción coronal donde se visualiza mejor el trombo en la arteria lobar inferior derecha.	105
Figura 12.	TEP Agudo con resolución completa a los seis meses. A) Imagen axial a nivel de arterias segmentarias inferiores que están totalmente ocluidas por trombos; B) Control a los seis meses con la completa resolución.	108
Figura 13.	Paciente con TEP Agudo que evolucionó a Hipertensión Pulmonar a los seis meses. A) Imagen axial de 3 mm de colimación que muestra un trombo en la arteria lobar inferior derecha; B) Control a los seis meses que muestra el aumento de tamaño del cono de la pulmonar y persistencia de un pequeño defecto de repleción en la arteria lobar inferior derecha.....	109

ÍNDICE DE TABLAS

Número	Página
Tabla 1. Mecanismos patogénicos más frecuentes del TEP.....	5
Tabla 2. Factores de riesgo de ETEV.....	5
Tabla 3. Mecanismo de acción de la proteína C.....	11
Tabla 4. Bases genéticas de la trombofilia hereditaria.....	12
Tabla 5. Prevalencia de alteraciones en el sistema de coagulación y defectos genéticos en pacientes trombofílicos.....	17
Tabla 6. Diagnóstico diferencial del TEP.....	28
Tabla 7. Síntomas en el TEP.....	28
Tabla 8. Signos del TEP en los dos grupos.....	29
Tabla 9. Estratificación del grado de sospecha clínica según Wells y cols. (119).....	30
Tabla 10. Estratificación del grado de sospecha clínica de TEP según Wicki y cols. (120).....	31
Tabla 11. Hallazgos en el ECG en pacientes con sospecha, confirmación y sin TEP.....	35
Tabla 12. Tratamiento con HBPM de la embolia pulmonar.....	50
Tabla 13. Valores de normalidad de proteínas de hemostasia en nuestro Hospital.....	71
Tabla 14. Valores considerados como "límite de normalidad" de las concentraciones séricas de los mediadores inflamatorios analizados.....	72
Tabla 15. Características demográficas de la serie estudiada (media \pm DE; sexo en %).....	79
Tabla 16. Antecedentes personales.....	80
Tabla 17. Antecedentes familiares y personales de ETEV.....	80
Tabla 18. Prevalencia de los factores predisponentes en la población con sospecha de TEP y grupos TEP y NO TEP.....	81
Tabla 19. Frecuencia del dolor torácico en el conjunto total de pacientes y en los grupos con y sin TEP.....	82
Tabla 20. Frecuencia de la disnea.....	82
Tabla 21. Distribución de síntomas en la población estudiada.....	83
Tabla 22. Distribución de los signos generales en los dos grupos de población.....	83
Tabla 23. Signos cardiológicos en los dos grupos de población.....	84
Tabla 24. Distribución de los signos pulmonares en los dos grupos.....	84
Tabla 25. Distribución de las alteraciones de los MMII en los dos grupos de población.....	85
Tabla 26. Alteraciones del ECG en los dos grupos de población.....	86

Tabla 27.	<i>Gasometría en los dos grupos de población.</i>	86
Tabla 28.	<i>Clasificación clínica de los pacientes según los criterios de Wells.</i>	87
Tabla 29.	<i>Valores de las proteínas de la hemostasia estudiadas (media\pmDE, IC 95%)</i>	88
Tabla 30.	<i>Prevalencia de resultados patológicos de hemostasia y de defectos genéticos trombofílicos.</i>	89
Tabla 31.	<i>Puntos de corte estudiados del dímero-D (ng/ml).</i>	90
Tabla 32.	<i>Clasificación de la población de estudio según ETEV</i>	91
Tabla 33.	<i>Resultados curvas ROC grupos TEP/ no TEP con enf. pulmonar y cardiológica.</i>	92
Tabla 34.	<i>Valores de marcadores inflamatorios (pg/ml) (media, DE, IC 95%)</i>	93
Tabla 35.	<i>Prevalencia de resultados patológicos de los marcadores de respuesta inflamatoria.</i>	94
Tabla 36.	<i>Resultados curvas ROC grupos TEP / no TEP.</i>	96
Tabla 37.	<i>Valores patológicos de los marcadores inflamatorios por grupos.</i>	99
Tabla 38.	<i>Resultados del estudio de regresión logística multivariante.</i>	100
Tabla 39.	<i>Porcentaje de clasificación errónea según combinación de diversas variables.</i>	101
Tabla 40.	<i>Porcentaje de clasificación errónea de los pacientes con TEP.</i>	103
Tabla 41.	<i>Resultados de la Rx de tórax en los diferentes grupos de estudio.</i>	103
Tabla 42.	<i>Distribución del TEP en los diferentes territorios vasculares para el primer observador.</i>	105
Tabla 43.	<i>Diagnósticos de los pacientes del grupo sin TEP.</i>	107
Tabla 44.	<i>Distribución de la disnea en los pacientes con TEP a los 6 meses.</i>	110
Tabla 45.	<i>Distribución del dolor torácico a los seis meses en los dos grupos.</i>	110
Tabla 46.	<i>Mortalidad en las dos poblaciones.</i>	112

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Número	Página
Gráfico 1. Modelo de riesgo trombótico (F.S. Rosendaal).....	17
Gráfico 2. Dímero-D TEP vs no TEP.....	90
Gráfico 3. Valores de dímero-D por subgrupos de ETEV.....	91
Gráfico 4. D-D TEP vs noTEP con diagnóstico de enf. pulmonar y cardiaca.....	93
Gráfico 5. Marcadores de respuesta inflamatoria grupos TEP y no TEP.....	94
Gráfico 6. Marcadores de respuesta inflamatoria en las dos poblaciones.....	95
Gráfico 7. Curvas ROC, marcadores de respuesta inflamatoria.....	96
Gráfico 8. Curvas ROC, marcadores de respuesta inflamatoria.....	97
Gráfico 9. Marcadores inflamatorios TEP vs no TEP con enf. pulmonar.....	99
Gráfico 10. Marcadores inflamatorios TEP vs no TEP con enf. cardiológica.....	100
Gráfico 11. Combinación IL-6, MCSF y sVCAM-1 en TEP vs no TEP.....	101
Gráfico 12. Árbol de clasificación diagnóstica según parámetros inflamatorios.....	102
Gráfico 13. Hallazgos de la Rx de Tx en los dos grupos.....	104

A mis queridos padres que me enseñaron a amar la vida.

A mi marido y mis hijos, lo mejor de la mía.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias al apoyo que me han brindado algunas personas y con ellas me gustaría compartir lo que de bueno pueda tener.

Mi agradecimiento, en primer lugar, al Prof. Francisco Arnalich, director de esta investigación, por su apoyo e indicaciones, por su colaboración y entusiasmo desde que el proyecto vió la luz. Así mismo, mi agradecimiento a la Dra. Aurora Fernández Pavón, codirectora de este estudio, por sus sugerencias, trabajo y ánimo, por su amistad.

Agradezco su apoyo al Prof. Juan José Vázquez Rodríguez, catedrático de la Facultad de Medicina de la U.A.M. y Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz, que siempre me animó a realizar este trabajo y a todos los médicos adjuntos y residentes del Servicio.

Mi agradecimiento a mis médicos residentes Jose Ramón Paño, Ruth Diazaraque y Raquel Pacheco por su ayuda inestimable, sin la cual este trabajo no podría haberse realizado.

A la Dra. María Isabel Torres del Servicio de Radiología por su amistad, ayuda, valentía y tesón, gracias. Juntas nos embarcamos en esta aventura, juntas iniciamos la formación de un Grupo de Enfermedad Tromboembólica en nuestro hospital y juntas, sin duda, realizaremos muchos trabajos.

Gracias al Dr. Juan García Puig, médico adjunto del Servicio de Medicina Interna, profesor, compañero y amigo, por su ejemplo de trabajo y dedicación a la investigación.

Mi agradecimiento más sincero a las Dras. Nieves Gómez León y Mercedes Pardo y a todos los médicos residentes del Servicio de Radiología a quienes sin duda he ocasionado más de una incomodidad durante el periodo de estudio de los pacientes, por su colaboración para que este trabajo pudiera realizarse.

Gracias a la Dra. Felicitas Mateo, al Dr. Antonio Buño y a la Dra. Teresa Contreras del Servicio de Bioquímica del Hospital La Paz; a los residentes, enfermeros y auxiliares de su Servicio por su paciencia, cariño y colaboración desinteresada.

A la Dra. Dolores López Maderuelo del Laboratorio de Inmunología del Centro de Biología Molecular (UAM-CSIC), por su contribución en los resultados analíticos.

Gracias a Rosario Madero Jarabo, de la Unidad de Investigación del Hospital "La Paz" por su valiosa ayuda en la realización del estudio estadístico, por su paciencia, comprensión y alegría, que hacen un placer el trabajar con ella. A Francisco Gayá Moreno, experto en telemática, por su ayuda en la edición del manuscrito

A la secretaria, enfermeros, auxiliares y celadores de nuestro servicio, a los médicos del Servicio de Urgencias, de la Unidad de Corta Estancia, del Servicio de Hematología, del Servicio de Neumología y del Servicio de Cuidados Intensivos y en general a todas las personas que han propiciado, de una forma u otra, que este trabajo fuera posible, gracias.

Gracias a José, David, Carlos y Gonzalo por su paciencia, ayuda y apoyo, por su amor.

A mi familia y amigos, por su cariño incondicional, gracias.

Gracias a todos los pacientes que con su paciencia, confianza y gratitud mantienen viva mi vocación y hacen que trabajos como este vean la luz.

A todos, gracias.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AL:	Anticoagulante lúpico
AO:	Anticoagulantes orales
AP:	Angiografía pulmonar
ARM:	Angio Resonancia Magnética
AT:	Antitrombina
AUC:	Área bajo la curva ("area under curve")
cc:	Centímetros cúbicos
CID:	Coagulación intravascular diseminada
d:	Daltons
3D:	Tres dimensiones
dB:	Decibelios
DD:	Dímero-D
DE:	Desviación estándar
E:	Especificidad
ECG:	Electrocardiograma
ECO:	Ecocardiograma
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
EPCR:	Receptor endotelial de proteína
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
E-Select:	Selectina específica de neutrófilos
ET:	Endotelina
ETE:	Enfermedad Tromboembólica Venosa
FOV:	Field of view
FT:	Factor tisular
F V L:	Factor V Leiden
g:	Gramos
HBPM:	Heparina de bajo peso molecular
HNF:	Heparina no fraccionada
IAM:	infarto agudo de miocardio
IC:	Intervalo de confianza
ICC:	Insuficiencia cardiaca congestiva
ICOPER:	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
IL-6:	Interleuquina 6
IL-8:	Interleuquina 8
IMC:	Índice de masa corporal
INR:	Cociente internacional normalizado

ISTH:	International Society of Thrombosis and Haemostasia
KAPM:	Kininógeno de alto peso molecular
Kg:	Kilogramos
Km:	Kilómetros
Kv:	Kilovoltios
LBS:	Sitios de unión a la fibrina
LID:	Lóbulo inferior derecho
LII:	Lóbulo inferior izquierdo
LM:	Lóbulo medio
LSD:	Lóbulo superior derecho
LSI:	Lóbulo superior izquierdo
MA:	Miliamperios por segundo
MCP-1:	Proteína quimioattractante de monocitos tipo 1
MCSF:	Factor estimulante de colonias de macrófagos
ml:	Mililitro
mm Hg:	Milímetros de mercurio
MMII:	Miembros Inferiores
µm:	micromoles
mOsm:	Miliosmoles
mRad:	Milirads
mSv:	Milisiverts
MTHFR:	Metil-tetrahidrofolato - reductasa
ng:	Nanogramos
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PAI:	Inhibidor del activador del plasminógeno
PC:	Punto de corte
pCO₂:	presión arterial de CO ₂
PCR:	Proteína C reactiva
pg:	Picogramos
PIOPED:	Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
PISA-PED:	Prospective Investigative Study on Acute Pulmonary Embolism Diagnosis
pO₂:	Presión arterial de O ₂
prot C:	Proteína C
prot S:	Proteína S
RIETE:	Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa
RO[•]:	Radicales libres de oxígeno
ROI:	Region of interest
RPCA:	Resistencia a la proteína C

I INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es el proceso resultante del enclavamiento en las arterias pulmonares de un émbolo que procede, habitualmente, de las venas profundas de las extremidades inferiores.

El TEP es por tanto una complicación de la obstrucción venosa o de trombos desprendidos de las cavidades derechas del corazón desde donde son vehiculizados al pulmón a través de la arteria pulmonar.

La primera descripción de trombosis pulmonar se atribuye a Laenec en 1819 (1) pero fue Helie, en 1837, quien comunicó el primer caso en un paciente (2). En 1846, Virchow estableció la relación entre trombosis venosa y trombosis pulmonar utilizando el término "embolismo" (3) y en 1922, Wharton y Pierson describieron por primera vez las alteraciones radiológicas de esta enfermedad en la radiografía simple de tórax (4).

El tromboembolismo pulmonar constituía un conjunto sindrómico que hizo que se denominase "enfermedad tromboembólica", en el que se afectaba el pulmón (infarto pulmonar agudo) (5). Sin embargo, durante años la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar se han considerado enfermedades distintas. Hoy sabemos que la mayoría de pacientes con TEP, hasta 77%, tienen una TVP y que más del 80% de los pacientes con TVP desarrollan TEP, aunque este no sea sintomático (6), por lo que parece razonable considerar que ambas entidades formen parte del variado espectro de una única enfermedad, la "enfermedad tromboembólica venosa" (ETEV).

La ETEV es una enfermedad frecuente y grave que constituye en nuestros días, un problema diagnóstico aún no resuelto (7). Su incidencia se estima en un caso por cada 1.000 pacientes y año, y la mortalidad en el caso de embolismo pulmonar alcanza, según diversas series, entre el 13% y el 17% a los tres meses (8).

Durante años se han descrito múltiples factores predisponentes, genéticos o adquiridos, que aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad (9-11). Desde el punto de vista clínico, el TEP fue un problema para los investigadores en el año 1.800 y, hoy en día, dos siglos después, continúa siendo un reto diagnóstico en la práctica clínica habitual. Son muchas las publicaciones sobre los síntomas y signos asociados al TEP (12).

La dificultad diagnóstica fundamental del TEP está directamente relacionada con la ausencia de una clínica patognomónica de la enfermedad. En la mayoría de los casos los signos son inespecíficos y en una proporción no desdeñable están ausentes (13-15).

El TEP puede presentarse bajo diferentes y variados cuadros clínicos, lo cual le ha valido el sobrenombre de "el gran simulador". Las manifestaciones de la enfermedad están íntimamente relacionadas con el grado de extensión de la oclusión vascular, localización, tamaño y número de trombos, y la patología de base. Los pacientes con reserva cardiopulmonar disminuida y disfunción cardíaca derecha presentarán una clínica más florida que los pacientes jóvenes con reserva cardiopulmonar normal (7).

El diagnóstico del TEP se basa en los hallazgos clínicos y en los resultados de estudios complementarios. Existen numerosos test de laboratorio, estudios cardiológicos y métodos de imagen que pueden ayudarnos en el diagnóstico. Sin embargo, hasta ahora, la mayoría de las veces no aportan resultados definitivos.

El diagnóstico y tratamiento del TEP requieren una colaboración interdisciplinaria. El tratamiento del TEP tiene como objetivos fundamentales evitar la progresión y recidiva del trombo y favorecer la trombolisis endógena, su piedra angular son los fármacos antitrombóticos.

La tasa de mortalidad por TEP sigue siendo muy alta, hasta un 17% en los tres primeros meses según demuestra el estudio International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER), produciéndose el 75% de las muertes en la fase inicial del tratamiento (16). Además, Prandoni et al demostraron en su estudio que la recurrencia a largo plazo es muy elevada (17). Estos dos hechos, elevada mortalidad y alta recurrencia, ponen de manifiesto la necesidad de profundizar en el conocimiento de esta enfermedad para buscar nuevos métodos diagnósticos y designar nuevas estrategias que mejoren el diagnóstico y tratamiento del TEP.

PATOGÉNESIS

El espectro del TEP varía ampliamente, desde cambios imperceptibles en el paciente hasta la muerte súbita

El embolismo pulmonar es una enfermedad proteiforme cuyas manifestaciones dependen del origen, tamaño y localización del trombo, presencia o no de infarto pulmonar, enfermedad subyacente y edad del paciente.

Los trombos proceden fundamentalmente de las venas profundas de los miembros inferiores y la pelvis y, en menor proporción, de los brazos o corazón derecho.

Al llegar al pulmón, los émbolos se propagan por las arterias, tan lejos como lo permite su tamaño. En el 25% de los casos letales, están ocluidas ambas arterias pulmonares y se considera que la oclusión debe ser superior al 75% del lecho circulatorio pulmonar para producir la muerte inmediata (18).

El cuadro clínico del TEP y su evolución dependen del grado de bloqueo del lecho arterial por el émbolo y de los fenómenos reflejos que se desencadenan.

La obstrucción arterial pulmonar y la liberación plaquetaria de agentes vasoactivos como la serotonina producen un incremento de la resistencia vascular pulmonar que origina un aumento del espacio alveolar muerto y la redistribución del flujo sanguíneo provocando una alteración del intercambio gaseoso y la hiperventilación alveolar. La broncoconstricción refleja aumenta la resistencia de la vía aérea y el edema pulmonar disminuye la distensibilidad pulmonar (8,19-21). A medida que se eleva la resistencia vascular pulmonar se produce un aumento progresivo de la tensión en la pared del ventrículo derecho provocando la dilatación y disfunción isquémica miocárdica. El abombamiento del tabique interventricular comprime el ventrículo izquierdo, disminuyendo el gasto cardíaco y la tensión arterial sistémica produciendo, finalmente, el colapso circulatorio y la muerte (22-24)

En la patogenia del TEP se implican fundamentalmente tres mecanismos que constituyen la tríada clásica de Virchow y que son: a) la disminución de la velocidad sanguínea (estasis venoso), b) el daño vascular (lesión endotelial) y c) las alteraciones en la composición de la sangre que provocan un desequilibrio de la hemostasia a favor de la hipercoagulabilidad (25). (Tabla 1)

Mecanismos patogénicos del TEP	Estasis venosa	Lesión vascular	Hipercoagulabilidad
	Inmovilización	Catéteres endovasculares	Trauma
	Embarazo	Quemaduras	Cirugía
	ICC	Sepsis	Neoplasias malignas
	Varices	Trauma quirúrgico	Síndrome nefrótico
	Trombosis previa	Contrastes radiológicos	Enf. Mieloproliferativa
	Obesidad		I.A.M.
	Edad		Hemoglobinuria paroxística Anticonceptivos

Tabla 1. Mecanismos patogénicos más frecuentes del TEP.

La mayoría de los pacientes con TEP presentan algún antecedente que provoca estasis o estado de hipercoagulabilidad, pero actualmente los factores de riesgo se suelen clasificar en dos grandes grupos: factores genéticos y factores adquiridos. (Tabla 2)

Adquiridos	Congénitos	Mixtos o por mecanismo desconocido
Edad avanzada	Déficit de antitrombina	Hiperhomocisteinemia
TVP previa	Déficit de proteína S	Factor VIII elevado
Inmovilización	Déficit de proteína C	Resistencia a la prot C sin factor V Leiden
Cirugía	Factor V Leiden	
Neoplasia	Protombina 20210A	
Embarazo/puerperio	Disfibrinogenemia	
Síndrome antifosfolípido		

Tabla 2. Factores de riesgo de ETEV.

Denominamos trombofilia a una tendencia a la trombosis con características especiales que marcan una expresividad clínica mayor de lo común. Las circunstancias clínicas que nos hacen sospechar su existencia son: a) aparición de la primera trombosis a edades tempranas; b) trombosis de repetición; c) historia familiar de trombosis; d) trombosis de localización no habitual; e) severidad desproporcionada frente a un estímulo conocido; f) necrosis dérmica en pacientes que inician anticoagulación oral; g) púrpura neonatal fulminante.

En la actualidad se considera la enfermedad tromboembólica como una enfermedad poligénica y multifactorial. El riesgo de padecerla es el resultado de una serie de factores, adquiridos y genéticos, que al potenciarse en una persona determinada, en un momento concreto, precipitan el episodio trombótico (26,27).

Factores de riesgo genéticos

En 1965, se reconoció que la trombosis podía ser una enfermedad hereditaria cuando se describió una familia con trombofilia asociada a una deficiencia de antitrombina (28,29). Desde entonces se han estudiado muchos componentes de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico para determinar su posible papel en la trombofilia hereditaria. Hasta la década de los noventa sólo se aceptaban cuatro anomalías como factores de riesgo trombótico: las deficiencias de antitrombina, de proteína C y proteína S y algunos tipos de disfibrinogenemia (30). Hasta 1993, las causas de trombofilia se constataban en un bajo número de pacientes. La asociación de trombosis y alteración genética se evidenciaba solo en el 5% – 15% de los pacientes y solía corresponder al déficit de antitrombina, proteína C o S.

Tras el descubrimiento de dos nuevas proteínas protrombóticas, el factor V Leiden (FVL) y la variante alélica de la protrombina G 20210 A se desarrolla un nuevo área de investigación en la trombofilia genética. Asimismo, se ha demostrado que el aumento de homocisteína plasmática que conduce a hipercoagulabilidad puede ser expresión de la alteración de la enzima metilentetra-hidrofolato reductasa C677T – 6MTFR (31).

Coagulación y trombosis

Desde el año 1964 no se ha alterado el concepto básico que consideraba el mecanismo de la coagulación compuesto por una serie de reacciones enzimáticas, que se encadenan, de forma lineal, originando la hipótesis de la cascada de la coagulación (Mac Farlane) (32). El resultado es un cambio físico de la sangre debido a la transformación de una proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en un gel sólido, la fibrina (33). En este proceso intervienen las plaquetas y una serie de proteínas del plasma denominadas factores de la coagulación.

El desencadenamiento de la reacción enzimática responde a las lesiones vasculares, que dejan expuesto el subendotelio al contacto con la sangre y a las fracciones tisulares que introducen en la circulación una lipoproteína procoagulante llamada factor tisular (FT).

De los factores implicados en la coagulación podemos distinguir dos tipos principales:

1. **Serín-proteasas:** factores II, X, VII, IX, XI, XII, Kalicreína y proteína C. Son proteínas que circulan en el plasma en forma de proenzimas que se activan mediante proteólisis parcial y que una vez activados expresan una actividad proteolítica sobre sustratos específicos. El sitio activo del enzima contiene un residuo de serina, especialmente reactivo, del que reciben el nombre.
2. **Cofactores:** factor V, factor VIII, proteína S, Kininógeno de alto peso molecular (KAPM). No tienen actividad enzimática sobre otros factores. Poseen gran afinidad por membranas fosfolípicas y por factores específicos a los que hacen interactuar de forma eficiente, incrementando su actividad enzimática.

La correcta actividad de las serín-proteínas depende de su integración en complejos formados por la proteasa, unida a un cofactor sobre una superficie fosfolípica adecuada en presencia de calcio. Estos complejos transforman a su sustrato, factor inactivo, en un factor activo del siguiente escaño de la cascada, la nomenclatura internacional identifica al factor activado con una "a" tras su número.

Mecanismos procoagulantes

1. **Vía intrínseca:** Se inicia por la exposición del subendotelio, lo que produce el acoplamiento del sistema contacto compuesto por el factor XII, el kininógeno de alto peso molecular (KAPM) y la prekalicreína. Este sistema cataliza la activación del factor XII a XIIa. El factor XIIa activa al factor XI y éste al IX. El factor IXa se une a su cofactor (factor VIIIa) en presencia de calcio y sobre una superficie fosfolípica adecuada, generando el complejo pre-protrombinasa intrínseca (tenasa intrínseca), capaz de activar de forma muy eficiente al factor X.
2. **Vía extrínseca:** Se inicia por la expresión del factor tisular en la membrana del endotelio o del macrófago, que actúa como receptor de alta afinidad y activa al factor VII. El factor VII unido a FT en presencia de calcio forma el complejo pre-protrombinasa extrínseco (tenasa extrínseca), capaz de activar al factor X y que además activa al factor IX, relacionando de esta forma la activación de las dos vías.

3. **Vía común:** El factor Xa se une sobre una superficie fosfolipídica y en presencia de calcio, con el factor Va, formando el complejo protrombinasa. En este complejo se amplifica la actividad proteolítica del factor Xa sobre la protrombina generando trombina. La trombina (factor IIa) es la enzima clave de la cascada de la coagulación con capacidad reguladora de la misma y múltiples acciones a nivel celular a través de receptores específicos. El principal sustrato de la trombina es el fibrinógeno, al que escinde en los fibrinopéptidos A, B y C, transformándolo en fibrina capaz de polimerizar y formar un coágulo (34). Cuando aparecen suficientes niveles de fibrina se amplifica el proceso a través de la retroalimentación de la vía por la activación de los factores V y VIII, además activa al factor XIII que actúa sobre el coágulo en formación estabilizándolo (Figura 1).

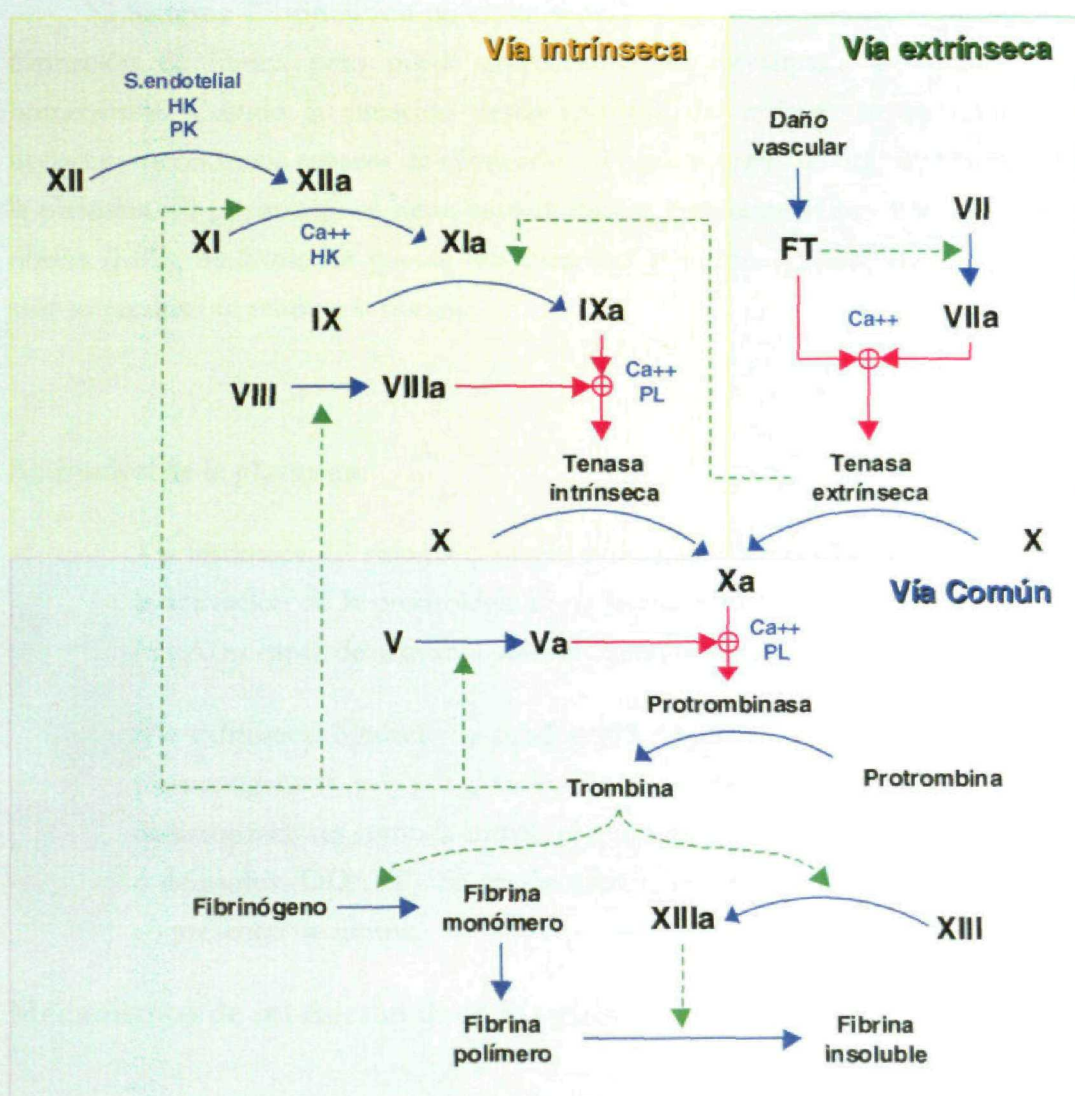


Figura 1. Diagrama de la cascada de la coagulación.

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio crítico entre las fuerzas que tienden a hacer coagular la sangre y los mecanismos que la limitan. Este equilibrio determina el mantenimiento de fluidez en el sistema vascular y a él van a colaborar:

- A) El aclaramiento que sufren los factores activados localmente y que son rápidamente diluidos por el flujo sanguíneo y depurados por el hígado y el sistema mononuclear fagocítico.
- B) Mecanismos reguladores de la formación de trombina: ligados a la dependencia que las reacciones enzimáticas tienen de la superficie endotelial cuya lesión significa disponibilidad de fosfolípidos.

El **Sistema Fibrinolítico** no es, en sentido estricto, un sistema regulador de la formación de fibrina pero puede considerarse un mecanismo de control de la homeostasis. Cuando la situación desencadenante del coágulo se ha resuelto, se necesitan mecanismos capaces de eliminarlo. El enzima capaz de degradar la fibrina es la plasmina. El plasminógeno tiene unos dominios conocidos como sitios de unión a fibrina (LBS), mediante los que se relaciona con la fibrina. La activación a plasmina solo se produce en unión a la fibrina.

Activación de la plasmina:

Vía intrínseca: El sistema contacto está implicado en la fibrinólisis mediante la activación de la prourokinasa por factor XIIa y Kallicreina. La urokinasa (u-pA) es capaz de activar el plasminógeno unido a fibrina.

Vía extrínseca: Mediante la producción y secreción de activador tisular del plasminógeno (t- pA) por el endotelio. Este activador se libera en respuesta a distintos factores como la anoxia, el ejercicio, estasis, acción de la vasopresina o derivados (DDAVP). Su acción activadora del plasminógeno solo se ejerce en presencia de fibrina.

Mecanismos de inhibición de la Plasmina

1. **Inhibidores directos de la plasmina:** presentes en forma activa en el plasma son capaces de degradar la plasmina que no se encuentra unida a fibrina, limitando la acción de ésta fuera del coágulo. Esta acción es ejercida por:

Alfa2-antiplasmina: el más rápido, compite con los sitios de unión del plasminógeno en la fibrina.

Alfa2 macroglobulina: que forma complejos con la plasmina y la inactiva.

Glicoproteína rica en histidina (GRH): Inhibidor competitivo del plasminógeno por la unión a fibrina.

2. **Inhibidor de la activación de la plasmina:**

Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI). Se une al plasminógeno e impide la acción del t-pA. Su liberación se estimula por factores como IL-1 y TNF que son procoagulantes. Existen 3 tipos: PAI-1 (endotelial, específico del t-pA); PAI-2 (placentario) y PAT-3 (dependiente de heparina).

Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina unida a trombomodulina (TAFI). Impide la unión del plasminógeno-fibrina. Es una conexión entre los sistemas anticoagulantes y antifibrinolíticos, ya que su activación depende de la presencia de trombina unida a trombomodulina.

3. **Inhibidores fisiológicos de la coagulación:** actúan a nivel de los factores activados de la coagulación:

Inhibidor de la vía extrínseca: Inhibidor plasmático del factor tisular (TFPI).

Sistema de las serpinas: Son inhibidores de las serin proteinas, la principal de las cuales es la antitrombina (35). Su actividad se ve incrementada en presencia de sustancias heparinoides (glicosaminoglicanos, dermatán sulfato).

Sistema de la proteína C. La proteína C es una serin proteasa que se activa por la trombina cuando esta se une a un receptor de membrana de la célula endotelial, la trombomodulina (TM). Una vez activada (PCa) degrada los cofactores Va y VIIIa frenando la generación de trombina. Para su acción requiere de la proteína S y del factor V. (Tabla 3)

Sistema de la proteína C	Mecanismo de Acción
Proteína C	Zimógeno de una Serín-proteína que degrada al Va y al VIIa.
Proteína S	Cofactor de la degradación del Va y el VIIIa por la PCa
Trombomodulina	Cofactor de la trombina para activar la proteína C

Tabla 3. Mecanismo de acción de la proteína C.

La unión trombina-trombomodulina que se expone en un endotelio dañado, se encuentra realzada por el receptor endotelial de proteína (EPCR) recientemente descrito (36).

Factores de riesgo congénitos

En estudios amplios de pacientes trombofílicos se encuentran alteraciones genéticas en cerca de la mitad de los pacientes. A este grupo es al que consideramos como portador de trombofilia hereditaria. La definición propuesta en la actualidad por la OMS/IS TH es: "Tendencia genéticamente determinada al tromboembolismo venoso. Tanto anomalías dominantes en algunos casos, como combinaciones de defectos más leves en otros, pueden dar lugar a la aparición episódica de clínica trombótica con inicio en edad temprana, recidivas frecuentes o historia familiar de trombos. Los riesgos leves pueden ser revelados sólo mediante investigación de laboratorio" (27).

El primer defecto genético implicado en trombofilia hereditaria fue el déficit congénito de antitrombina, descrito en 1965 por Egelberg (29). En la década de los 80 se descubren nuevos defectos genéticos, el déficit de proteína C en 1981 (37) y el déficit de proteína S en 1984 (38).

Estos defectos son poco prevalentes, presentándose tan solo en un 5%-15% de los pacientes trombofílicos. Siguen un patrón de herencia mendeliana, autosómico dominante, comportándose como factores de riesgo independientes. Sin embargo, llama la atención que el mismo defecto genético puede tener distinta expresividad trombótica en los portadores, lo que hace suponer la coexistencia de otros factores genéticos (39).

A partir de los años 90 se describen nuevas mutaciones que conllevan un riesgo trombótico incrementado y mucho más prevalentes en los pacientes trombofílicos.

Entre ellos destaca la resistencia a la proteína C activada en 1993 (40) y su principal base genética: el Factor V Leiden en 1994 (41), presente entre el 15%-50% de los pacientes trombofilicos. Pronto se comprueba la posibilidad de asociación entre varios factores genéticos y como la suma de ellos produce una distinta expresividad clínica. Esto está llevando a considerar la trombofilia como una enfermedad multifactorial con una base de herencia poligénica en la que la suma de defectos genéticos leves y moderados producirían una situación basal protrombótica, que se manifestaría clínicamente en relación a circunstancias ambientales desencadenantes (42,43).

Las causas genéticas de trombofilia se clasifican en grupos según su identificación como causantes de trombosis. (Tabla 4)

Defectos genéticos claramente identificados	Déficit:AT,proteínaC.,proteínaS. Resistencia proteína C causada por el FactorV Leiden. Disfibrinogenemias. Hiperhomocisteinemia. Polimorfismo G 20210 A de la protombina.
Defectos genéticos sin evidencia clínica	Déficit de plaminógeno. Déficit de cofactor II de la heparina. Déficit de inhibidor plasmático del TFPI.
Defectos cuya base genética no está clara	Resistencia a la proteína C no debida al factor V Leiden. Elevación: factor VIII. Factor VW. Factor VII. Aumento de PAI.

Tabla 4. Bases genéticas de la trombofilia hereditaria.

Déficit de antitrombina (AT)

Puede ser congénito y adquirido. Existen distintos mecanismos de producción del déficit de antitrombina:

1. Disminución de síntesis: Congénita y adquirida (hepatopatía crónica o aguda).
2. Síntesis de una proteína disfuncional : origen congénito
3. Aumento de consumo: en el curso de enfermedad trombótica.

4. Pérdida de proteínas: síndrome nefrótico.

Los déficits congénitos de antitrombina se dividen en dos tipos:

Tipo I: disminución de antitrombina antigénica y funcional.

Tipo II: La tasa antigénica de la antitrombina es normal pero su funcionalidad está disminuida. Dependiendo del dominio afectado se puede dividir en tres tipos: RS (sitio activo), HBS (unión a la heparina) y PE (defectos funcionales variados).

La expresividad trombótica del déficit de antitrombina se transmite con carácter autosómico dominante, no se han descrito pacientes homocigotos lo que hace suponer que el déficit total es incompatible con la vida.

Deficit de proteína C (PC)

1. Adquirida: Se produce en situaciones con una disminución de la síntesis (enf. hepáticas graves) o con un consumo incrementado (CID, trombosis extensa). Es una proteína vitamínico – K dependiente por lo que el tratamiento con anticoagulantes orales provoca una disminución de su síntesis.
2. Defectos congénitos de PC
 - Tipo I : disminución de tasa de proteína y de función.
 - Tipo II : tasa de PC antigénica normal con un defecto de función.

Se han publicado 18 casos de homocigotos con síntomas clínicos severos. En estudios familiares de pacientes heterocigotos se observa un tipo de transmisión autosómica dominante, con un primer episodio trombótico en la mitad de los afectados en el cuarto decenio de la vida. Sin embargo, en estudios de población general se observa un alta incidencia de portadores heterocigotos (0,1%-0,3%). Muchos de ellos no tenían historia familiar de trombosis, lo que hace pensar en un modo de transmisión autosómico recesivo.

Déficit de proteína S (PS)

Se debe también a causas congénitas y adquiridas.

1. Adquiridas: defectos de síntesis (fallo hepático) y situaciones de consumo (CID). Es una proteína vitamínico-K dependiente por lo que se produce una disminución de su actividad funcional durante el tratamiento con anticoagulantes orales. También se ve afectado en el tratamiento con estrógenos y durante el embarazo de forma paralela al avance de la gestación.
2. Congénitas se clasifican en:
 - Tipo I: Disminución de proteína antigénica y de su función.
 - Tipo II : Disminución de función con cantidad de proteína normal.

No hay datos claros de la prevalencia de proteína S en la población general. Existen 2 casos de déficit homocigótico de PS, ambos con manifestación de púrpura neonatal.

Resistencia a la proteína C activada

La alteración descrita por Dahlback en 1993 (40) consiste en una incapacidad de la PC exógena para producir un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) del paciente, comparado con el alargamiento observado en un plasma control. Este fenotipo "in vitro" es bautizado como Resistencia a la Proteína C activada.

Varios grupos de trabajo (44,45) destacan la alta prevalencia del fenotipo en pacientes con trombosis venosa.

Factor V Leiden

En 1994 Bertina (41) identifica una mutación en el gen del factor V responsable de la mayoría de los pacientes con fenotipo RPCA. Esta mutación se localiza en el exón 10 del gen del factor V (transición G-A en nucleótido 1691) y afecta a uno de los sitios de corte del factor V por la PC, disminuyendo así la eficacia de inactivación del

factor V por la PC. Con el nombre de la ciudad base de este grupo se empieza a denominar a esta mutación como Factor V Leiden (FVL), que tiene un marcado factor de prevalencia. En la mayor parte de Europa su frecuencia es de 5%-10% pero está prácticamente ausente en otras poblaciones como la japonesa y en muchas africanas (46,47). En un estudio realizado en hombres aparentemente sanos, el riesgo de trombosis venosa en aquellos con mutación del FVL fue del 2,7% (48). El FVL también parece incrementar el riesgo de embolismo pulmonar al quitar el tratamiento anticoagulante (49,50). El uso de contraceptivos orales (51) y el embarazo incrementa la resistencia a la proteína C activada, incluso en mujeres sin mutación del factor V Leiden. En mujeres con factor V Leiden el uso de contraceptivos orales incrementa notablemente el riesgo de tromboembolismo, comparado con aquellas mujeres que carecen del factor V Leiden (52,53). Rosing y Col han hipotetizado que el uso de contraceptivos orales de tercera generación incrementa el riesgo de tromboembolismo por aumentar la resistencia a la proteína C activada (54).

Gen G 20210 A de la Protrombina

En 1996, Poort (55) describe la asociación entre niveles elevados de protrombina en plasma y un polimorfismo del gen de la protrombina situado en la región 3' no codificante. Estudia un grupo seleccionado de pacientes trombofílicos en los que efectúa una secuenciación completa del gen de la protrombina y los compara con una secuenciación tipo obtenida de sujetos normales. Identifica así una mutación puntual en la región 3': cambio G por A heterocigoto en el nucleótido 20210. La prevalencia de la mutación es del 6,2% en pacientes con trombosis venosa frente a un 2,3% en sujetos sanos. En España Santos (56) encuentra una prevalencia del 17% en pacientes con trombosis venosa y una prevalencia poblacional del 6,5%, lo que hace que sea una de las mejores descritas para el Gen G 20210 A de la Protrombina.

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aminoácido sulfurado que interviene en dos vías metabólicas:

1. Transmetilación de la S. adenosil metionina.: La homocisteína adquiere un grupo metilo clonado por el metil tetrahidrofolato en una reacción vitamina B12

dependiente, catalizada por una metiltransferasa y se transforma en metionina. La metionina se convierte en S-adenosil metionina y el tetrahidrofolato en metiltetrahidrofolato mediante la enzima metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en un proceso dependiente de vitamina B₆.

2. Vía de transulfuración. En esta vía la homocisteína se convierte en cistationina dando lugar a cistina y alfa-cetobutirato.

En ausencia de fallo renal, niveles elevados de homocisteína en sangre reflejan un exceso de producción intracelular, ya que no es un componente habitual de la dieta y su principal fuente en el organismo es la metionina.

La hiperhomocisteinemia se produce habitualmente por una leve deficiencia de folato y ocasionalmente por inadecuada ingestión de vitaminas B₆ o B₁₂ (57). En estudios de casos controles realizados en Italia (58) y en Holanda (59) el riesgo de trombosis venosa profunda en pacientes con hiperhomocisteinemia fue 2 ó 3 veces mayor que en sujetos sin hiperhomocisteinemia. En un estudio de Physicians' Health (60) la hiperhomocisteinemia triplicaba el riesgo de trombosis venosa idiopática y la mutación del FVL lo duplicaba. La coexistencia de hiperhomocisteinemia y de FVL juntos incrementa el riesgo de trombosis venosa en 10 veces y el de trombosis venosa idiopática en 20.

La hiperhomocisteinemia severa causada por mutaciones enzimáticas de estas vías (homocisteinuria homocigota) se asocia con la aparición temprana (50% antes de los 30 años) de fenómenos trombóticos a nivel venoso y arterial junto a retraso mental y anomalías esquelética y oculares. La mayoría de los casos de homocistinuria se deben a mutaciones heterocigotas en la cistation beta-sintetasa y en menor número a mutaciones en la MTHFR. Los pacientes afectados presentan niveles séricos de hasta 200-400 μ m de homocisteína y suelen presentar actividades enzimáticas por debajo del 15%.

La prevalencia de todos estos defectos en pacientes trombofilicos depende mucho de cómo se hayan seleccionado los pacientes en el estudio. Cuando se evalúan pacientes con un primer episodio de trombosis y sin características trombofilicas claras, las prevalencias son inferiores a cuando se estudian pacientes que cumplen criterios trombofilicos (edad, recurrencia, historia familiar). Existen varios estudios amplios,

multicéntricos y adecuadamente diseñados en trombofilia (61). En la Tabla 5 se ofrece un compendio de todos los estudios.

Factor trombótico	Prevalencia		Riesgo de trombosis	
	Población general	Población con TVP	RR	R atribuible
Factor V Leiden	4,0%	20,0%	6,0%	16,7%
Hiperhomocisteinemia	4,8%	10,0%	2,2%	5,4%
Protrombina G20210 A	2,3%	6,2%	2,8%	4,0%
Déficit de Prot- S	0,2%	2,2%	11,2%	2,0%
Déficit de Prot- C	0,3%	2,1%	7,1%	1,8%
Antitrombina	0,2%	1,1%	5,6%	0,9%

Tabla 5. Prevalencia de alteraciones en el sistema de coagulación y defectos genéticos en pacientes trombofílicos.

Factores de riesgo adquiridos

Los factores de riesgo genéticos explicarían aproximadamente el 20%, un quinto, de los casos de ETEV, por lo que es fundamental la identificación de otros factores que predisponen a la aparición de trombosis.

Los factores de riesgo adquiridos pueden tener un claro efecto causal sobre la trombosis o bien aparecer como marcadores predictivos de la misma. Es evidente que estos factores, incluso los más potentes, no inducen trombosis en todos los pacientes, siendo fundamental en cada caso su situación clínica y la coexistencia de otros factores, genéticos o no, especialmente la edad (62). (Gráfico 1)

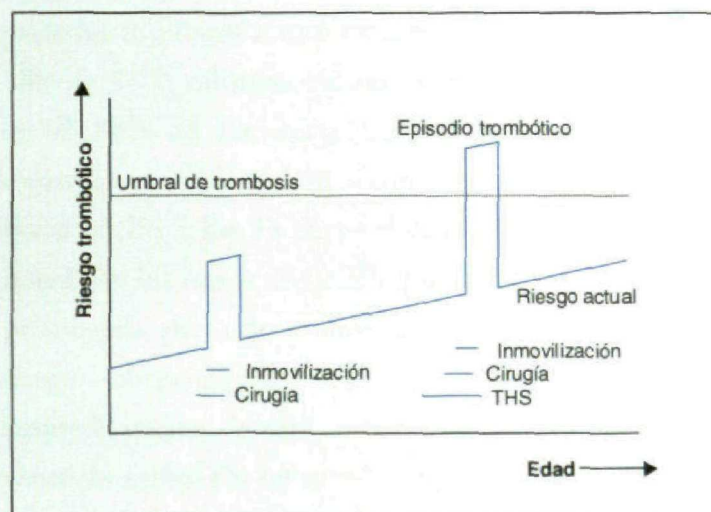


Gráfico 1. Modelo de riesgo trombótico (F.S. Rosendaal)

Dentro de los factores adquiridos podemos distinguir: a) los factores de riesgo generales, que pueden hallarse en cualquier paciente, y b) las situaciones de riesgo que presentan mayor incidencia de tromboembolismo que el propio de la población.

Factores de riesgo generales. Se identifica como tal la edad, inmovilización, obesidad y antecedente de enfermedad tromboembólica

- **Edad:** en los estudios de población, el riesgo de ETEV se incrementa exponencialmente a lo largo de los años, aumentando 1,9 veces por década con una incidencia anual de 0,3‰ en los sujetos mayores de 40 años y de 2,6‰ en los de 80 años. Según el "Study of Men Born in 1913" la probabilidad acumulativa de padecer un episodio tromboembólico aumenta de 0,5‰ a los 50 años, hasta 10,7‰ a los 80 (63). Por debajo de los 18 años la incidencia anual es muy baja, aproximadamente 0,6 por 100.000 habitantes (10). No se sabe bien el mecanismo por el cual la edad aumenta el riesgo trombótico y se ha relacionado con las alteraciones de la pared vascular, la disminución del tono muscular y la frecuente asociación de procesos mórbidos.
- **Inmovilización:** diversos estudios han demostrado que la inmovilización prolongada se asocia a una mayor incidencia de trombosis. Se ha postulado como factores fisiopatogénicos el estasis venoso secundario o la ausencia de vaciado del plexo plantar y la disminución del retorno venoso por la ausencia de actividad muscular de las pantorrillas. En un estudio necrópsico, la inmovilización en cama por periodos inferiores a una semana se acompañaba de una incidencia de 15% de TVP, mientras que en encamamientos prolongados esto ocurrió en el 80% de los casos. En un estudio multicéntrico de grandes dimensiones sobre pacientes con Ictus, la incidencia de TEP sintomático fue de 0,9% a los 14 días del cuadro agudo, siendo mortal en casi la mitad de los casos (64). En pacientes quirúrgicos, la inmovilización prolongada, pre o postquirúrgica, se ha identificado como un factor de riesgo independiente (65). También se ha descrito ETEV tras inmovilizaciones de más corta duración, como la que se produce en los viajes de avión. En un estudio reciente se ha hallado una incidencia de

TEP de 4,8 casos por millón de pasajeros tras vuelos de más de 10.000 Km. y de 1,5 casos por millón para los de más de 5.000 km. (66).

- **Obesidad:** fue identificada como factor de riesgo de ETEV hace más de 70 años aunque su papel no es aceptado por todos, tal vez por la falta de uniformidad en la definición de sujeto obeso. En un estudio prospectivo sobre factores de riesgo de TEP en mujeres, el "Nurses Health Study", Goldhaber y cols. observaron que la mayoría de los casos se producían en mujeres de 60 o más años que además eran obesas ($IMC \geq 29$) (67).
- **Varices:** aunque la presencia de varices como factor de riesgo de trombosis fue reconocido en el estudio multivariable poblacional de Irving y Nicolaidis en 1974, muchos autores dudan de su verdadera importancia basándose en el sesgo de selección de pacientes ya que la sospecha de ETEV es más frecuente en los pacientes con varices (68).
- **Antecedentes de trombosis venosa:** diversos estudios que evalúan los factores de riesgo en pacientes sometidos a cirugía han hallado que la TVP se asocia fuertemente a una historia previa de ETEV. De igual manera, en los estudios de población, como el de Anderson y cols., se observa que aproximadamente un tercio de los episodios de ETEV son recurrencias (10,65). En los pacientes con ETEV tras supresión del tratamiento anticoagulante, la incidencia de recidivas es de 5% anual, siendo del 12% en los de carácter idiopático y del 3% en los asociados a un factor de riesgo transitorio (17,69).

Situaciones clínicas de riesgo:

- **Cirugía:** La cirugía mayor es uno de los factores de riesgo de ETEV más importantes, especialmente la cirugía ortopédica de cadera y rodilla, alcanzando sin profilaxis una incidencia de hasta el 50%, y la cirugía mayor abdominal y pelviana una incidencia de 30%. En el mecanismo de acción de este factor concurrirían los tres elementos de la tríada de Virchow e influyen el procedimiento en sí mismo, las técnicas que lo acompañan, la inmovilización y la presencia de complicaciones

añadidas. El incremento del riesgo de ETEV en cirugía se prolonga en las primeras semanas después del alta hospitalaria. En un estudio realizado en Suiza se halló una incidencia de TEP sintomático en el 0,54% de los pacientes quirúrgicos, presentándose en el 0,13%, es decir en el 24% de los casos, tras el alta. A pesar de la profilaxis tromboembólica farmacológica, la cirugía sigue siendo un factor importante. En el Leiden Thrombophilia Study, el 18% de los pacientes con trombosis habían sido sometidos a cirugía frente al 3,6% de los controles, lo que significa que la cirugía sería causa del 16% de los eventos trombóticos (45).

- **Traumatismos:** en el conjunto de estudios sobre traumatismos y ETEV y en un estudio de carácter prospectivo publicado en 1994 por Geets sobre más de 700 pacientes con traumatismos importantes (70), la incidencia de TVP es superior al 50%-58% y el TEP mortal se ha registrado en un 0,4%-2% cuando no se realiza profilaxis.
- **Enfermedad médica aguda:** diversos estudios en pacientes hospitalizados, no quirúrgicos, que presentaban ICC, EPOC o infección han objetivado una incidencia de TVP de aproximadamente 16% con muerte por TEP de 2,5%, confirmada por autopsia. Hallazgos similares se obtuvieron en el estudio MEDENOX (71).
- **Neoplasia:** Trousseau fue el primero en señalar la frecuencia de trombosis venosa en los pacientes con cáncer, especialmente la tromboflebitis migrans. La oclusión mecánica de los vasos, la producción de reactantes de fase aguda y los efectos generales de la enfermedad así como los propios del tratamiento contribuyen a la creación de un estado de hipercoagulabilidad en el paciente neoplásico. Por otra parte, es bien sabido que las células tumorales, sobre todo las de adenocarcinomas secretores, son capaces de producir trombina y sustancias como el cáncer procoagulant o el factor tisular que inducen por sí mismos la activación de la coagulación. Aproximadamente entre un 3% y un 19% de los pacientes diagnosticados de TVP tienen cáncer. En una revisión realizada de diez estudios de pacientes no seleccionados con TEP confirmado, se evidenció que la incidencia del diagnóstico de

neoplasia desde el suceso tromboembólico hasta un año después fue del 5,8% y que la frecuencia de neoplasia fue tres veces superior en el caso de TEP idiopático que en los asociados a factor de riesgo (72).

- **Anticonceptivos orales:** Desde la década de los 60 se han registrado numerosos casos de ETEV asociados al uso de anticonceptivos orales. En diversos estudios publicados entre 1970 y 1990 se encontró un incremento del riesgo tromboembólico entre cuatro y ocho veces en las mujeres que los consumían frente a las que no los utilizaban. En un estudio organizado por la OMS de 1.143 pacientes frente a 2.998 controles, con edades entre 20 y 44 años, se confirmó esta asociación con una incidencia de ETEV cuatro veces superior entre las usuarias (73). El uso de anticonceptivos de segunda generación y dosis bajas de estrógeno producen un riesgo de tres veces frente al basal (54) y los anticonceptivos de tercera generación y dosis baja de estrógenos producen el doble de riesgo de ETEV que los anteriores (73-75), aunque esto último no ha sido universalmente aceptado (76). Aunque la incidencia global de ETEV en relación con anticonceptivos orales es baja, 4 por 10.000, es muy importante, ya que es la primera causa de trombosis en mujeres jóvenes, alcanzando esta asociación a la mitad o más de los casos. La terapia hormonal sustitutiva utilizada para reducir el riesgo cardiovascular, la osteoporosis y las molestias del climaterio en las mujeres postmenopáusicas incrementa el riesgo de ETEV en 2,9 veces, lo que produce una incidencia de 0,63% anual como se evidenció en el estudio HERS (77) realizado en 1998 sobre 2.763 mujeres. Curiosamente el riesgo fue más elevado al inicio del tratamiento que tras su uso prolongado (78).
- **Embarazo y puerperio:** la incidencia de ETEV en el embarazo y puerperio es de 0,5‰ embarazos, que representa el 0,067% anual, inferior a la población general 0,1% anual. Aunque en términos absolutos la incidencia es baja cuando se compara la incidencia de ETEV en mujeres gestantes con la de mujeres de la misma edad no gestantes el riesgo aparece 10 veces superior en las primeras (10). Durante el embarazo se produce una elevación de factores de coagulación (II, VII, VIII, X) que producen un aumento de resistencia a

la proteína C activada no dependiente de FV Leiden, además, se produce una disminución de proteína S y una reducción de la actividad fibrinolítica (aumento de PAI-1 y PAI-2). Entre 1979 y 1986, se registraron en USA 2.726 muertes en mujeres embarazadas, siendo el tromboembolismo la principal causa del éxitus (79).

- **Anticuerpos antifosfolípidos:** en los pacientes con ETEV existirían entre 5%-15% con determinaciones positivas para anticuerpos antifosfolípidos y se ha estimado que la presencia de estos incrementaría el riesgo de trombosis unas nueve veces (80). Esto se produce sobre todo cuando se asocia otro factor de riesgo como embarazo, uso de anticonceptivos orales o inmovilización (81).

Endotelio, inflamación y trombosis venosa

Es bien conocido el papel que ejercen varias citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o las interleuquinas (IL-1, IL-6 e IL-8), en la activación y modulación de la respuesta inflamatoria endotelial ante diversos estímulos. Algunos estudios realizados en modelos de embolismo pulmonar en cerdos, han demostrado la interacción entre las proteínas de la coagulación y fibrinólisis con la respuesta inflamatoria en las venas pulmonares (82), aunque la concentración en sangre de citoquinas proinflamatorias puede no estar aumentada (83).

Varios estudios sugieren la existencia de una asociación entre trombosis venosa e inflamación (84, 85) aunque esta asociación ha de ser estudiada más detenidamente.

La lesión endotelial por cualquier noxa produce un aumento de la formación de radicales libres de oxígeno (RO \cdot). Estos radicales ponen en marcha un mecanismo de amplificación de la respuesta inflamatoria a través de la activación de factores de transcripción nuclear que aumentan la síntesis de citoquinas y otros mediadores inflamatorios. En este sentido, se ha demostrado que el aumento de producción de (RO \cdot) aumenta la actividad del factor de transcripción nuclear kappa-B, y con ello se incrementa la síntesis y liberación de varios mediadores inflamatorios como diversas citoquinas (TNF- α , IL-1, -6, -8), moléculas de adhesión, quimioquinas, tromboxano, prostaglandinas (86). Esta asociación entre intensidad del estrés oxidativo y respuesta

inflamatoria sistémica ha quedado bien demostrada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (87,88), y en pacientes con aterosclerosis (89).

Cabe pensar que en otras situaciones como en el tromboembolismo pulmonar agudo, la formación de (RO) secundaria a hipoxia tisular puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica que se detecte mediante un aumento de la concentración de varios mediadores inflamatorios en sangre periférica. Uno de los pasos iniciales en dicha respuesta consiste en la activación progresiva del endotelio venoso, plaquetas y leucocitos. La adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y su posterior migración transendotelial está mediada por unos receptores de membrana específicos denominados **selectinas** (*P-selectina* y *E-selectina*, según se expresen en la superficie plaquetaria o leucocitaria, respectivamente) y **moléculas de adhesión** (*adhesinas*). La lesión endotelial produce un aumento de la síntesis y expresión en la membrana de estos receptores. Como consecuencia de una excesiva activación y sobreexpresión en la membrana, estos receptores pueden fragmentarse, desprenderse de la pared celular y vertirse al compartimento circulante en forma de "fragmentos solubles" de las selectinas y moléculas de adhesión. Se puede detectar un aumento significativo de la concentración de selectinas y moléculas de adhesión en pacientes con patología endotelial arterial como ocurre en pacientes con aterosclerosis (90) y dislipemia (91) pero apenas se ha estudiado la utilidad de estos marcadores en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda ni como predictor del curso evolutivo.

Recientemente se ha encontrado un aumento significativo de la concentración sérica de proteína C-reactiva en pacientes con trombosis venosa profunda (92). La proteína C-reactiva es una molécula sintetizada en el hígado como consecuencia del estímulo de IL-6 liberada en la respuesta inflamatoria. El aumento en la concentración sérica de proteína C-reactiva constituye un excelente indicador del grado de intensidad de la respuesta inflamatoria citoquina-dependiente y se asocia a un mayor riesgo de padecer infarto de miocardio e ictus cerebral (93).

La llamada interleuquina-8 es una quimioquina que puede sintetizarse en múltiples tipos de células (células endoteliales, monocitos, macrófagos, neutrófilos, células epiteliales, fibroblastos) ante estímulos lesivos. La principal función de la IL-8 es facilitar la activación de los neutrófilos mediante la unión específica a la E-selectina expresada en células endoteliales. También se ha demostrado que la IL-8 es un potente activador de la adhesión de los monocitos al endotelio arterial (94). Estudios en

modelos animales de tromboembolismo pulmonar demuestran que los monocitos/macrófagos están muy activados e infiltran precozmente el trombo fibrinopalquetario (83).

Las observaciones que acabamos de comentar hacen pensar que en el tromboembolismo pulmonar se desencadena desde el primer momento una progresiva respuesta inflamatoria sistémica que podría medirse a través de la elevación en la concentración sérica de moléculas de adhesión, interleuquina-6, una citoquina multifuncional que activa los monocitos/macrófagos, y de otras citoquinas derivadas de los monocitos como el factor estimulante de las colonias de macrófagos (MCSF) y la proteína-1 quimioattractante de los monocitos (MCP-1).

PREVALENCIA

La enfermedad tromboembólica venosa es la tercera causa más frecuente de enfermedad cardiovascular y una de las principales causas de muerte súbita.

La incidencia real del TEP es difícil de precisar. Según diversos estudios la incidencia del tromboembolismo venoso es de 1/1000 pacientes y año (10,95). En España, según datos del Ministerio de Sanidad sería de 0,7/1.000 pacientes y año (96). En Estados Unidos su incidencia se estima en 650.000 pacientes/año, con una mortalidad superior a 50.000 pacientes/año (50.000-100.000) (97-100).

En un estudio publicado en 1991, Anderson y cols. hallaron una incidencia media anual de 48 casos de primer episodio de TVP y 36 casos de TVP recidivante, más 23 casos de TEP por cada 100.000 habitantes (10). Extrapolando datos a la población general tendríamos una incidencia de 170.000 casos iniciales y 90.000 episodios de recidiva de ETEV cada año en Estados Unidos (101). Sin embargo, la dificultad para diagnosticar el TEP y la prevalencia de su presentación asintomática o silente hacen que la prevalencia real sea probablemente mayor.

En una larga serie de autopsias realizadas en 1957 en el Hospital General de Malmö (Suecia), se observó una prevalencia de TEP del 21%, de los cuales 8,9% tuvieron un curso fatal. En un segundo estudio realizado treinta años más tarde en la misma institución, la prevalencia fue del 26% con una mortalidad de 9,4% (102).

En el año 2001, Heit y cols. publicaron los resultados de un importante estudio epidemiológico realizado en Minesota en pacientes con ETEV (103). Es un estudio poblacional que analiza la evolución clínica de una cohorte de 2.218 pacientes con un primer episodio de TVP o TEP, durante un periodo de 25 años (1966-1984). El seguimiento medio fue de 7,4 años en los pacientes con TVP y de 6,1 años en los de TEP. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 62 años y el 56% de los pacientes eran mujeres. El 42% de los pacientes fueron diagnosticados de TVP, el 44% de TEP y en el 14% coexistían síntomas de ambos procesos. La incidencia media de la enfermedad fue de 117 pacientes por 100.000 habitantes y año, esta incidencia se mantuvo prácticamente constante a lo largo de esos 25 años a pesar de la introducción de la profilaxis tromboembólica. Además, 30% de los pacientes fallecieron en los primeros 30 días y cerca de un 30% de los supervivientes desarrollaron una recidiva tromboembólica en los diez años siguientes. Estos estudios demuestran que la prevalencia y mortalidad de esta enfermedad prácticamente no se ha modificado en las últimas décadas.

En una amplia serie de casos publicada en los Estados Unidos en 1975 se estimó que solamente el 29% de los pacientes que sobrevivieron más de una hora después del episodio tromboembólico tenían un diagnóstico y un tratamiento adecuados (98). El TEP se identifica como causa del 15% de las muertes registradas en los hospitales (104,105).

Stein y cols han publicado recientemente un artículo sobre la incidencia del embolismo pulmonar agudo en un hospital general, oscilando entre 0,27% y 0,40% con incidencia similar para ambos sexos entre los 20-49 años y mayor para mujeres a partir de los 55 años (105). Otro estudio epidemiológico realizado por Ferrari y cols muestra una clara reducción de la incidencia en pacientes mayores de 85 años (106).

En el estudio Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED), la mortalidad a los tres meses alcanzó el 15% pero solo el 10% de las muertes durante el primer año de seguimiento se atribuyeron al TEP (107). En el Registro Internacional Cooperativo de Tromboembolismo pulmonar (ICOPER) de 2.454 pacientes, la mortalidad a los tres meses fue de 17,5% (108).

En un estudio sobre las causas de muerte realizado en un hospital de Londres y que incluía a un total de 14.667 autopsias, se halló una reducción progresiva del porcentaje de pacientes que fallecían por TEP desde el 61% en 1965 hasta el 2,1% en

1990 (109). También en Mineapolis, Lilienfeld y cols. objetivaron una progresiva disminución en la incidencia de TEP en el alta hospitalaria, pero la tasa de TEP mortal se mantenía constante a lo largo de los años (110)

Varios trabajos (15,111-113), con meticulosas técnicas de disección y correlación microscópica, han demostrado que la incidencia general del TEP en autopsias varía entre el 52%-64%, siendo en las autopsias de pacientes hospitalizados del 14%-26%, de los cuales aproximadamente un tercio no habían sido diagnosticados previamente.

La frecuencia con la que el TEP cursa de manera silente o con síntomas inespecíficos, la incidencia del TEP asintomático en los pacientes con TVP(24%-54%), (6,114), la ausencia de tests diagnósticos prácticos y específicos y la no disponibilidad de técnicas de imagen radiológicas concluyentes en todos los casos hacen realmente difícil conocer la incidencia, la prevalencia y la mortalidad reales de esta enfermedad.

En nuestro país, la inquietud por obtener una información propia y actualizada de los diferentes aspectos epidemiológicos, clínicos, analíticos, radiológicos, terapéuticos y evolutivos de la enfermedad tromboembólica y en un intento de mejorar la calidad de nuestra práctica clínica dio origen en el año 2001 al Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE). Nacido como iniciativa del Grupo de Trabajo sobre enfermedad tromboembólica de la Fundación Española de Medicina Interna (FEMI), reúne en la actualidad a médicos de diversas especialidades (M. Interna, Hematología, Angiología y Cirugía Vascular, Neumología, Cardiología, Cuidados Intensivos, Medicina de Urgencias y Medicina Familiar) y de 20 centros hospitalarios del país (115).

CLÍNICA

El diagnóstico del TEP es difícil. El TEP puede acompañar así como mimetizar numerosas enfermedades cardiorrespiratorias.

La gravedad del TEP, la disminución de su mortalidad con un diagnóstico y tratamiento precoces y los posibles riesgos del tratamiento anticoagulante hace necesario apurar al máximo el diagnóstico de esta enfermedad (107).

La clínica del TEP varía fundamentalmente de acuerdo a la severidad de la trombosis, la edad del paciente y la existencia o no de enfermedad cardiopulmonar previa.

Los síntomas tradicionales de la enfermedad como la disnea o el dolor torácico pueden estar o no presentes y, por otra parte, no son específicos y pueden acompañar a múltiples procesos morbosos. Como consecuencia de todo lo anterior el TEP continúa siendo infradiagnosticado (116).

En 1979, Sharpe y Sasahara (117) clasificaron el espectro clínico del TEP en tres síndromes: 1) Infarto pulmonar: caracterizado por dolor torácico, disnea, hemoptisis de comienzo agudo y roce pleural 2) Cor Pulmonale agudo: con desarrollo súbito de disnea, cianosis, fallo cardíaco derecho e hipotensión y 3) Disnea aguda inexplicable. Sin embargo, si bien en la mayoría de los pacientes se objetivan hallazgos coincidentes con uno de estos síndromes, estos signos podrían pasar desapercibidos en pacientes con Cor Pulmonale crónico y otros debutan de manera dramática con la muerte súbita (118).

El variado espectro del TEP exige un alto grado de sospecha clínica para llegar a un diagnóstico correcto.

La Historia clínica detallada atendiendo de manera especial a los antecedentes familiares y personales de trombosis y posibles factores predisponentes junto con la clínica del paciente pueden orientar el diagnóstico inicial del TEP (119).

La embolia pulmonar habitualmente se presenta de forma aguda. Los síntomas más frecuentes son la disnea y el dolor torácico, pero son síntomas inespecíficos, al igual que ocurre con la taquicardia o la taquipnea. Otros síntomas menos frecuentes son la hemoptisis, la inestabilidad e incluso el síncope. El diagnóstico diferencial de esta enfermedad es extenso y debe realizarse con otras entidades, fundamentalmente cardíacas y pulmonares, que pueden presentar cuadros clínicos similares. (Tabla 6)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TEP	
Neumonía o bronquitis	Asma
EPOC reagudizado	Infarto agudo de miocardio
Edema agudo de pulmón	Disección Aórtica
Taponamiento pericárdico	Cáncer de pulmón
Hipertensión pulmonar primaria	Fractura costal
Osteocondritis	Neumotórax
Dolor musculoesquelético	Ansiedad

Tabla 6. Diagnóstico diferencial del TEP.

Datos obtenidos del estudio PIOPED y Prospective Investigative Study on Acute Pulmonary Embolism (PISA-PED) (120,121) demostraron que en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardíaca o pulmonar y con TEP confirmado mediante arteriografía pulmonar, la disnea fue el síntoma más frecuente (73%) seguido por el dolor pleurítico (66%). Curiosamente la tos, no considerada manifestación típica de la enfermedad se objetivó en el 37% de los pacientes. La hemoptisis apareció en el 13% de los casos y las alteraciones en miembros inferiores, tumefacción y dolor, en un 28% y 26% de los casos respectivamente. (Tabla 7)

Síntomas del TEP	Nº de pacientes			
	TEP (n = 117)		NO TEP (n = 248)	
Disnea	85	73%	178	72%
Dolor pleurítico	77	66%	146	59%
Tos	43	37%	89	36%
Tumefacción de MMII	33	28%	55	22%
Dolor de MMII	30	26%	60	24%
Hemoptisis	15	13%	20	8%
Palpitaciones	12	10%	44	18%
Crepitantes	6	5%	21	8%
Dolor opresivo	5	4%	15	6%

Tabla 7. Síntomas en el TEP.

Los signos del TEP tampoco son específicos y tienen un valor limitado. En los estudios previamente citados, la taquipnea fue el más frecuente, 70%, seguido por los estertores crepitantes (51%), y la taquicardia 30%, observándose con menor frecuencia

un cuarto tono cardíaco (24%), incremento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco (23%) o TVP (11%). (Tabla 8)

Signos físicos del TEP	Nº de pacientes			
	TEP		NO TEP	
Taquipnea (≥ 20 / minuto)	82	70%	169	68%
Taquicardia (≥ 100 / minuto)	35	30%	59	24%
Cuarto ruido cardíaco	28	24%	34	14%
Incremento pulmonar del 2º ruido	27	23%	33	13%
TVP	13	11%	27	11%
Diaforesis	13	11%	20	8%
Temperatura $> 38,5^\circ$	8	7%	29	12%
Crepitantes	6	5%	21	8%
Fallo ventricular derecho	5	4%	6	2%
Roce pleural	3	3%	6	2%
Tercer ruido cardíaco	3	3%	11	4%
Cianosis	1	1%	5	2%

Tabla 8. Signos del TEP en los dos grupos.

Todos estos síntomas y signos se objetivaron con frecuencia similar en los pacientes con sospecha de TEP en los que el diagnóstico no fue confirmado, no existiendo diferencias significativas en ninguno de ellos (14). Otros estudios han confirmado que todos estos signos, exceptuando la trombosis de miembros inferiores, carecen de poder discriminativo entre los pacientes con TEP y aquellos en los que este diagnóstico se descartó (122). Por otra parte, en su serie, Stein y cols. demostraron que cuando se realizaba la combinación de varias manifestaciones se podía mejorar la sospecha diagnóstica de TEP. La disnea o taquipnea estaban presentes en el 90% de los pacientes; la disnea, la taquipnea o los signos de TVP en el 91% y la disnea, la tos o el dolor pleurítico en el 97%. Sin embargo, de nuevo, la frecuencia de estas combinaciones fue similar entre los pacientes sin TEP (123,124).

Considerando el diagnóstico de TEP en términos de presentación sindrómica, el síndrome de dolor pleurítico o hemoptisis fue el más prevalente, o quizás el más diagnosticado, 65% en el estudio PIOPED y 66% en el Urokinasa Pulmonary Embolism Trial (UPET) (125). El síndrome de disnea simple no se tuvo en cuenta por su inespecificidad y el colapso circulatorio fue menos frecuente en el PIOPED que en el UPET, 8% frente a 19%, probablemente como reflejo de la mayor severidad del TEP en los pacientes seleccionados en el segundo (123). En su serie de 119 pacientes

con TEP, Stein y cols. observaron estas presentaciones en el 70%, 30% y 5% de los casos respectivamente (126).

Hull y cols. (127) en un trabajo prospectivo con 173 pacientes consecutivos ingresados por dolor pleurítico en el Servicio de urgencias, objetivaron que las variables clínicas del TEP tenían una sensibilidad del 85%, pero una especificidad de solo el 37% en el diagnóstico de embolismo agudo. En otros trabajos realizados igualmente en servicios de urgencia hospitalaria se demuestra la dificultad y frecuente omisión del diagnóstico de TEP, alcanzando la ausencia de sospecha diagnóstica entre el 25% y el 47% de los casos en los que posteriormente se confirmó el TEP (128,129). Como consecuencia, la enfermedad no se diagnostica en un elevado número de pacientes y el diagnóstico premuerto del TEP fatal apenas ha variado en los últimos cuarenta años, siendo tan solo del 30% (130,11,15).

La correcta valoración clínica resulta de gran utilidad en los pacientes con sospecha de TEP aunque son precisas pruebas complementarias (test rápidos de laboratorio, estudios de imagen y otras técnicas) que apoyen y confirmen el diagnóstico. Se han publicado diversas tablas con puntuaciones para variables clínicas, y otras con datos complementarios, que permiten estratificar el grado de sospecha de embolia pulmonar. Wells y cols. (131) elaboraron un modelo de predicción clínica sencillo y útil que se basa exclusivamente en la historia clínica y exploración física (Tabla 9)

Estratificación del grado de sospecha clínica del TEP	
Signos y síntomas de TVP	3
No diagnóstico alternativo	3
Frecuencia cardíaca > 100	1,5
Inmovilización o cirugía en las últimas 4 semanas	1,5
TVP o TEP previos	1,5
Neoplasia	1
Hemoptisis	1
Grado de sospecha: Baja: < 2	
Intermedia: 2-6	
Alta: > 6	

Tabla 9. Estratificación del grado de sospecha clínica según Wells y cols. (119).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La realización de pruebas o estudios complementarios en los pacientes con sospecha clínica de TEP tiene como objetivos fundamentales el apoyar y, si es posible, confirmar este diagnóstico. Para una mejor exposición, podemos clasificar estas pruebas en pruebas analíticas, electrocardiograma y pruebas de imagen no invasivas o invasivas.

Pruebas analíticas

En los pacientes con sospecha diagnóstica de TEP podemos encontrar diversas alteraciones analíticas: Leucocitosis, anemia, aumento de LDH, hipertransaminasemia, etc. ... la mayoría reflejo de enfermedades acompañantes en el paciente. Todas ellas son inespecíficas y, por otra parte, la analítica puede ser normal. En la actualidad solo continúa dándose cierta importancia a la gasometría arterial y a la determinación del dímero-D.

Gasometría arterial

En el TEP la gasometría arterial suele mostrar hipoxemia e hipocapnia pero estas alteraciones son inespecíficas, con frecuencia se deben a enfermedades cardíacas o pulmonares subyacentes, e incluso pueden no existir (8,123).

La hipoxemia ($Pa\ O_2 < 80\text{ mm Hg}$) no es una manifestación constante en el TEP. El 12% - 19% de los pacientes con TEP recogidos en los estudios UPET y PIOPED (125,134) respectivamente, tuvieron $Pa\ O_2 \geq 80\text{ mm Hg}$. En un estudio retrospectivo, Green y cols. (135) encontraron que la $Pa\ O_2$ era $> 80\text{ mm Hg}$ en el 29% de los pacientes con menos de 40 años, pero solo en el 3% de los pacientes con más edad.

La hipocapnia ($Pa\ CO_2 \leq 35\text{ mm Hg}$) y alcalosis respiratoria son frecuentes en los pacientes con TEP, incluso en aquellos con hipercapnia previa secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (134,136).

En el estudio PIOPED se encontró relación entre el aumento del gradiente alveolo-arteriolar de O_2 ($PA - a\ O_2$) y la gravedad del TEP, reflejado por incremento de

presión pulmonar y número de defectos de perfusión vascular pulmonar (136,137). Sin embargo, hasta en el 14% de los casos de TEP en el estudio PIOPED tuvieron un gradiente normal.

Entre los pacientes del PIOPED con $PaO_2 \geq 80$, $PaCO_2 \geq 35$ y gradiente (A-a) de O_2 normal, el 38% de los que no tenían antecedente de enfermedad cardiorrespiratoria y el 14% de los que la padecían tuvieron TEP angiográficamente confirmado (136).

Ninguna de las alteraciones gasométricas referidas son diagnósticas de TEP.

Dímero D

El dímero - D es un producto derivado de la degradación de la fibrina por la plasmina indicando una trombolisis fisiológica, aunque clínicamente ineficaz .

En pacientes con sospecha clínica de TEP el hallazgo de unos niveles plasmáticos normales de dímero-D tiene un alto valor predictivo negativo, presentando una probabilidad de presentar la enfermedad del 1%, lo que permite excluir el diagnóstico con facilidad (138). Sin embargo menos del 25% de los pacientes en los que existe sospecha clínica de TEP tienen valores normales.

Los niveles elevados de dímero-D no son sinónimos de TEP sino que plantean un amplio diagnóstico diferencial con otros procesos vasculares (infarto de miocardio, trombosis arterial, hematoma traumático) y con otras enfermedades (sepsis, insuficiencia cardíaca, neoplasia, cirugía reciente, cirrosis hepática, obesidad, edad avanzada).

El valor predictivo negativo del dímero-D se correlaciona directamente con la sensibilidad de la técnica e inversamente con la prevalencia de TEP en la población estudiada (139,140). La generación de anticuerpos monoclonales frente a los fragmentos de dímero-D es la base de los tres principales métodos de detección del dímero-D: "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA), la aglutinación por LATEX y la aglutinación en sangre total (ej. SIMPLIRED) (141).

En general, las pruebas más sencillas son las de ELISA que actualmente pueden obtener resultados en menos de una hora. Existen otras técnicas más sencillas, rápidas

y económicas, que incluso pueden realizarse con muestras de sangre total a la cabecera del paciente. Aunque estas últimas son menos sensibles, 80%-94%, conservan un valor predictivo negativo por encima del 95% (140).

En un estudio prospectivo con 159 pacientes con sospecha clínica de TEP, Perrier y cols. demostraron la ausencia de fenómenos embólicos durante los 3 meses de seguimiento cuando el dímero-D, mediante ELISA, era normal (142). Utilizando técnicas de determinación más rápidas, como el SIMPLIRED, Ginsberg y cols. encontraron en un estudio realizado en 1.177 pacientes con sospecha de TEP (138) una sensibilidad del 85%, especificidad del 68% y un valor predictivo negativo del 96%. Este último variaba mucho en función del grado de probabilidad clínica siendo de 99% en los de baja probabilidad, 88% en los de media y solo de 64% en los de alta probabilidad. En otro trabajo realizado por Wells y cols. con la misma técnica y según estratificación de sospecha clínica de TEP en 849 pacientes, el valor predictivo negativo fue de 97,3% en toda la cohorte, siendo de 99,5%, 93,9% y 88,5% respectivamente en los de baja, media y alta probabilidad clínica de TEP (143).

Dado el alto valor predictivo negativo del dímero-D y su inespecificidad, su determinación en el diagnóstico del TEP debería reservarse para aquellos casos con baja sospecha clínica de esta enfermedad (143, 144)

Electrocardiograma (ECG)

Desde que en 1935 Mc Ginn and White (145) describieron por primera vez el patrón S1Q3T3 en siete pacientes con Cor Pulmonale debido a TEP, se han comunicado múltiples alteraciones electrocardiográficas en estos pacientes (146). Sin embargo, la mayoría de estas alteraciones son inespecíficas pudiendo encontrarse en el contexto de otras enfermedades, fundamentalmente cardiovasculares, o incluso estar ausentes. Clásicamente las alteraciones del ECG se han atribuido a isquemia miocárdica, pero estudios recientes con seriación enzimática y gammagrafía con MIBI, no lo han demostrado (147).

La existencia de un ECG absolutamente normal es poco frecuente observándose solo en el 14% de los pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, estudio UPET (125) y en el 30% de pacientes similares en el ICOPER (16).

La incidencia de alteraciones del ritmo es muy baja, la fibrilación auricular en las diferentes series oscila entre 0-5% y los bloqueos auriculoventriculares son muy raros (16,125,148)

Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes son la taquicardia y las alteraciones del segmento ST y la onda T. La frecuencia cardiaca superior a 100 latidos por minuto se describe en el 44% de los pacientes con TEP. Las alteraciones inespecíficas de la onda T y la desnivelación del segmento ST, fundamentalmente en la cara anterior, ocurren entre el 42%-49% de los pacientes en los estudios UPET y PIOPED, elevándose en otras series hasta el 68% (149-151). (Tabla 11)

Nº de pacientes	sTEP	cTEP	uTEP	Valor P
Arritmia	47 (19%)	24 (17%)	23 (23%)	NS
Taquicardia > 100/min	109 (44%)	64 (44%)	45 (45%)	NS
Bloqueo AV primario	7 (2%)	3 (2%)	4 (5%)	NS
Bloqueo rama derecha	25 (10%)	19 (13%)	6 (6%)	NS
P pulmonar	17 (7%)	8 (6%)	9 (11%)	NS
Desviación eje derecho	8 (3%)	4 (3%)	4 (4%)	NS
Desviación eje izdo	39 (16%)	20 (14%)	19 (19%)	NS
T inversión v1-v2	41 (17%)	34 (23%)	7 (7%)	0,01
Inversión difusa de T	37 (15%)	15 (10%)	22 (22%)	0,05
Rotación horaria	49 (20%)	25 (17%)	24 (24%)	NS
Bajo voltaje QRS	8 (3%)	4 (3%)	4 (4%)	NS
Hipertrofia VD	12 (5%)	8 (6%)	4 (4%)	NS
S1Q3T3	30 (12%)	23 (16%)	0 (0%)	NS
S1S2S3	12 (5%)	8 (6%)	0 (0%)	NS
Seudoinfarto	29 (12%)	21 (14%)	0 (0%)	NS
ST depresión	123 (50%)	73 (50%)	0 (0%)	NS

Tabla 11. Hallazgos en el ECG en pacientes con sospecha, confirmación y sin TEP

Las alteraciones relacionadas con cor pulmonale agudo (desviación del eje a la derecha, bloqueo de rama derecha, S1Q3 T3 y P pulmonar) se producen en el 32% de los pacientes con TEP masivo (125). El patrón "típico" S1Q3 T3 está presente en menos de un 15% de los casos (16,125) y el hemibloqueo anterior izquierdo es tan frecuente, o incluso más, que el bloqueo de rama derecha (152).

Las alteraciones electrocardiográficas asociadas al TEP son, generalmente, transitorias. En varios estudios (150,151) la inversión de la onda T en las derivaciones precordiales se ha correlacionado con la severidad del TEP, 85% de los pacientes con

TEP masivo frente a 19% de los TEP no masivos, y su resolución con la eficacia terapéutica de los agentes trombolíticos.

Ecocardiograma (ECO)

El ECO es muy útil en el diagnóstico del TEP. Es una técnica rápida y repetible, es útil en el reconocimiento y diagnóstico diferencial del TEP y es capaz de valorar su severidad y respuesta al tratamiento (153-155). En el MAPPET (156) fue la técnica diagnóstica más frecuente (74%). Se utiliza sobretodo para valorar la sobrecarga ventricular derecha y facilita el diagnóstico diferencial con otros procesos (disección aórtica, IAM, insuficiencia cardiaca, derrame pericárdico)

Los signos ecocardiográficos de sobrecarga derecha asociados al TEP son dilatación-isquemia del ventrículo derecho, movilidad paradójica del septo, dilatación de la arteria pulmonar y regurgitación tricuspídea (154-157).

En los casos de TEP sin enfermedad cardiopulmonar subyacente el hallazgo más común es la dilatación del ventrículo derecho, 50%-100% de los casos, y las alteraciones del ECO se correlacionan con la gravedad del embolismo (157-159). Es necesaria una obstrucción mayor del 30% del lecho vascular pulmonar para producir dilatación del ventrículo (160,161).

En los pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria, la dilatación del ventrículo derecho puede ser el reflejo de un amplio espectro de procesos, desde infarto a cor pulmonale con hipertensión pulmonar. Se han descrito otras alteraciones típicas del TEP como la alteración del patrón flujo-velocidad de eyección del ventrículo derecho (sensibilidad 48%, especificidad 98%) y la disfunción regional del ventrículo derecho con aquinesia de la mitad libre de su pared y movimiento normal del apex (sensibilidad 79%, especificidad 94%) (162).

En general cuando se asocia con dilatación de ventrículo derecho el TEP es, casi siempre bilateral y en el 50%-90% de los casos central o proximal (163,164).

Gammagrafia pulmonar

Los estudios de medicina nuclear son los que se emplean con mayor frecuencia para el diagnóstico de TEP. Existen dos tipos de exploraciones: estudios de perfusión y estudios de ventilación. Los primeros consisten en la inyección de un radiofármaco, generalmente Tc-99m unido a macroagregados de albúmina, que permite estudiar la perfusión del parenquima pulmonar. La técnica persigue como objetivo identificar los defectos de radiactividad que se producirían como consecuencia de la obstrucción vascular originada por el TEP. No obstante, hay que tener en consideración que no todos los defectos en la perfusión pulmonar son secundarios a una oclusión vascular y pueden aparecer en la bronquitis crónica, el enfisema, la insuficiencia cardiaca congestiva, etc.

En estos casos es necesario correlacionar esta exploración gammagráfica con los hallazgos de una radiografía de tórax o complementar la exploración con una gammagrafia de ventilación. Las técnicas de ventilación se realizan después de la perfusión pulmonar y se basan en la inhalación de un aerosol con un gas radiactivo. En los casos de enfisema, bronquitis crónica, asma, etc, las zonas de menor perfusión se deberían corresponder con áreas de menor ventilación, mientras que en los casos de TEP, las zonas de menor perfusión deben mantener una ventilación relativamente conservada. En ambos casos, ya sea perfusión o ventilación/perfusión (V/Q), es necesaria la correlación con la radiografía de tórax. El valor principal de la gammagrafia se basa en encontrar áreas con radiactividad ausente cuando la radiografía de tórax es normal. En los casos en los que existan alteraciones radiológicas, sean pleurales, parenquimatosas o ambas, la interpretación de los defectos de perfusión puede ser mucho más difícil. Los resultados de la gammagrafia se expresan, no como un diagnóstico diferencial absoluto, sino como probabilidades de TEP: alta, intermedia, baja y normal. A pesar de ser el método más ampliamente usado, desde su introducción, en la actualidad se cuestiona su verdadera utilidad en el diagnóstico del TEP.

Las limitaciones de la gammagrafia de ventilación/perfusión han sido bien documentadas. De los trabajos de Biello (165), del estudio PIOPED (120), de los trabajos del grupo de Hamilton (166-168), de las de Stein y cols (169) hemos aprendido que: a) una gammagrafia pulmonar de V/Q considerada de alta probabilidad permite aceptar el diagnóstico de TEP, pues su presencia, documentada mediante

angiografía pulmonar, es del 86%-92%; b) una gammagrafía pulmonar de V/Q de intermedia o baja probabilidad, o bien una indeterminada, no permite asegurar ni descartar TEP pues aunque su sensibilidad es elevada (80-98%), su especificidad es de alrededor del 50% para las de intermedia y del 10% para las de baja probabilidad; c) una gammagrafía pulmonar de V/Q normal o "casi normal" permite excluir TEP en caso de baja sospecha clínica y d) bajo una perspectiva prudente, una gammagrafía de V/Q normal o "casi normal" no permite excluir TEP en caso de sospecha clínica de media o alta probabilidad, pues hasta un 4% de los pacientes pueden ser portadores de TEP demostrado mediante angiografía pulmonar.

En resumen, conviene clasificar las gammagrafías pulmonares en diagnósticas (alta probabilidad y normales) y no diagnósticas (media o baja probabilidad e indeterminadas). La principal limitación de la gammagrafía pulmonar de V/Q consiste en que solamente alrededor de un 30% de los estudios son diagnósticos. En el resto (70%) no se puede confirmar ni descartar TEP. Esto es especialmente frecuente en pacientes con bronconeumopatía crónica o insuficiencia cardíaca en las cuales las gammagrafías de V/Q pueden no ser diagnósticas en el 80-90%. De esto se deduce que solo se debería hacer gammagrafía de V/Q, como primera técnica diagnóstica, a aquellos pacientes sin enfermedad cardiopulmonar y con radiografía de tórax normal o "casi normal".

Radiografía de Tórax

Según el estudio PIOPED, el 85% de los pacientes con TEP tienen la Rx de tórax patológica. Los hallazgos más frecuentemente encontrados son: a) atelectasias y condensaciones (68%); b) derrame pleural uni o bilateral (48%); c) elevación diafragmática (21%) (123). Los signos que tradicionalmente se han considerado más característicos del TEP, como el signo de Westermark y la joroba de Hampton, son bastante más infrecuentes. El signo de Westermark consiste en un área de oligemia pulmonar asociada a una prominencia de la arteria pulmonar central (signo de Fleischner) en el territorio correspondiente al TEP. Aparece solo en el 7% de los casos y tiene una especificidad de solo un 57% (123). La "joroba" de Hampton es un área de consolidación pulmonar con morfología en "cono húmedo" de distribución periférica, con su base contigua con una superficie pleural y su vértice, de morfología redondeada y convexa, hacia el hilio pulmonar. Se corresponde con un área de infarto pulmonar.

Sin embargo, la Rx de tórax es inespecífica para el diagnóstico del TEP. Un 39% son verdaderos positivos, frente a un 61% de falsos negativos, comparados con los resultados de la angiografía pulmonar (170). A pesar de esto, la radiografía de tórax sigue siendo imprescindible por dos motivos: a) excluir otras patologías pulmonares que clínicamente puedan confundirse con el TEP y b) ayudar en la interpretación de otras técnicas diagnósticas, especialmente a la gammagrafía de V/Q.

Angiografía pulmonar con tomografía axial computarizada helicoidal (TCH)

La Tomografía Computarizada (TC), descrita y puesta en práctica por el doctor Godfrey Hounsfield en 1972 (171), permite la reconstrucción por medio de un ordenador de un plano tomográfico del organismo, obteniéndose una imagen bidimensional (172, 173).

La dosis de radiación para una angiografía pulmonar con TCH es equivalente aproximadamente a dos años de radiación ambiente (2 mSv/año) y es comparable a la gammagrafía de ventilación perfusión y cuatro veces menor que una angiografía convencional (174).

En los últimos años se ha desarrollado un nuevo sistema de TC que se conoce como TC helicoidal (TCH), espiral, que permite una adquisición volumétrica, continua de todos los datos de la superficie explorada. Es especialmente útil en determinadas situaciones: estudios vasculares, pacientes pediátricos, pacientes críticos o poco colaboradores (175)

Las ventajas fundamentales de la TC helicoidal respecto a la TC convencional son:

- Tiempo de exploración corto que permite hacer los estudios con una pausa de apnea.
- Proporciona imágenes multiplanares y reconstrucciones tridimensionales (3D) que ayudan al diagnóstico.

- La rentabilidad que se obtiene con el contraste yodado es máxima y permite realizar estudios en fase arterial y venosa que se aproximan a los estudios angiográficos.
- La posibilidad de reconstruir cortes intermedios sin que suponga dosis adicional de radiación para el paciente.

Una correcta interpretación de la angiografía pulmonar con TC requiere un adecuado conocimiento de la anatomía (176-178)

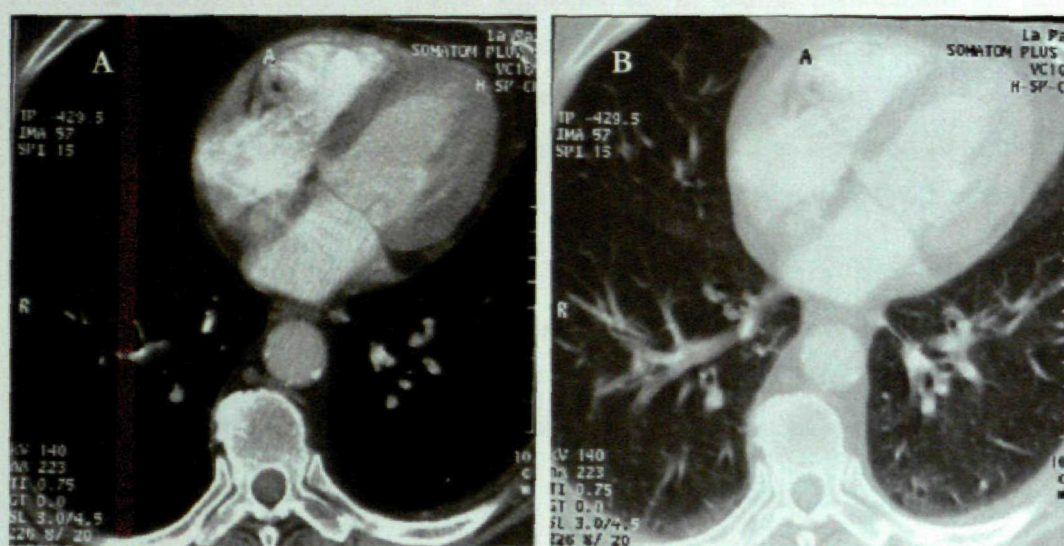


Figura 2. TCH axial con contraste a nivel de las venas pulmonares inferiores. A) ventana de mediastino con aparente defecto de repleción en las arterias de LID; B) ventana de parénquima al mismo nivel en la que se demuestra que corresponde a una vena pulmonar no rellena de contraste.

La angiografía pulmonar con TCH es una prueba de imagen de reciente introducción en el estudio del TEP, que ha alcanzado una rápida popularidad como herramienta diagnóstica. Es una técnica no invasiva que únicamente requiere la inyección de un contraste yodado y una mínima colaboración del paciente.

La TCH pone de manifiesto no solo la circulación pulmonar, sino también el resto de las estructuras pulmonares y mediastínicas, proporcionando alternativas diagnósticas al TEP en un alto porcentaje de pacientes (179). Tiene la desventaja de que puede no ser concluyente en aquellos pacientes que no aguantan el tiempo de apnea y de no ser muy segura en los trombos pequeños periféricos (180).

Remy-Jardin y Remy (181) han revisado la bibliografía sobre la seguridad de la TCH en el diagnóstico del TEP. En su revisión han encontrado una sensibilidad que oscila del 53%-100% con una especificidad del 81%-100% en el territorio lobar y segmentario. Qanadli y cols. (182) comparando la efectividad del TCH dual con cortes de 2,7 mm con la angiografía pulmonar en 158 pacientes, encontraron una alta sensibilidad y especificidad en la detección del embolismo pulmonar (90% versus 94%). En su estudio, 92 embolias subsegmentarias se detectaron con la TCH, frente a 56 detectadas con la angiografía pulmonar convencional, siendo el acuerdo interobservador ligeramente mejor con la TCH que con la angiografía.

La venografía con TC puede realizarse en la misma exploración sin añadir contraste adicional y con muy pocos minutos más. Tiene la ventaja sobre el estudio con ultrasonidos (US) de MMII que permite visualizar el territorio iliaco y a la VCI. Aproximadamente un 17% de los pacientes tienen trombos en las venas abdominales y pélvicas y un 4% tienen trombos aislados en la vena cava inferior (VCI) e ilíacas sin trombosis en MMII (183).

La venografía con TC proporciona información útil para la trombolisis o la colocación de filtros de VCI. Presenta fallos de interpretación derivados de los artefactos que producen las arterias calcificadas y las prótesis ortopédicas metálicas (184,185).

Resonancia magnética (ARM 3D)

La angiografía por resonancia magnética (ARM) ha sufrido un espectacular desarrollo en el estudio de la patología vascular en los últimos años.

Hasta hace pocos años se han estado empleando técnicas de ARM convencionales, con resultados frecuentemente pobres, debido a los múltiples artefactos, además de ser exploraciones excesivamente largas, por lo que nunca han sido incorporadas de rutina a la práctica clínica diaria (186).

Únicamente se han publicado dos ensayos clínicos que comparan la ARM 3D con contraste con la angiografía con sustracción digital encontrando una sensibilidad de 78-85% y una especificidad de 96-100% (187) (188).

Doppler de miembros inferiores

La TVP junto con el TEP forman parte de una entidad más amplia que se denomina enfermedad tromboembólica venosa. Por ello, el estudio del TEP implica siempre una atención especial al territorio venoso de las extremidades inferiores.

La compresión ultrasónica de la imagen venosa es la técnica no invasiva de elección para pacientes con sospecha clínica de TVP. A diferencia del doppler venoso, que solo ofrece información en relación con el flujo de las venas, la ecografía en tiempo real permite la representación transversal y longitudinal del sistema venoso de las extremidades, tanto inferiores como superiores. La combinación de ambas técnicas se conoce como eco-doppler. Entre las ventajas de su aplicación se encuentra la capacidad de identificar otras enfermedades que pudieran manifestar una clínica parecida a la TVP, como quistes de Baker, hematomas, linfadenopatías, aneurismas periféricos, etc.

El valor predictivo positivo para el diagnóstico de TVP mediante la compresión ultrasónica de un simple segmento venoso es tan solo del 68% pero aumenta a un 100% si se identifica otro segmento venoso (189).

La ultrasonografía es positiva en un 10% a un 20% de pacientes sin síntomas de TVP y con TEP probado. La posibilidad de embolismo no puede ser excluida en base a U.S. negativo. Sin embargo, hallazgos positivos en pacientes sin síntomas ni signos de TVP deben ser interpretados con precaución, ya que puede haber falsos positivos por anomalías residuales, por trombosis previas (190).

Arteriografía pulmonar

La angiografía pulmonar (AP) es la técnica más exacta y fiable para el diagnóstico del TEP, pero tiene limitaciones. Requiere radiólogos vasculares expertos en su realización e interpretación, siendo el índice de concordancia interobservador para el territorio subsegmentario entre 13%-66%. y del 89% para el territorio central similar al TCH, es invasiva y tiene riesgos asociados, aunque las modernas técnicas y los nuevos contrastes intravenosos los han reducido considerablemente (190, 191). La angiografía se reserva para un pequeño subgrupo de pacientes, en los cuales el diagnóstico de embolismo pulmonar no puede ser establecido por métodos menos invasivos.

CLASIFICACIÓN DEL TEP AGUDO

El TEP se clasifica en:

- a) **Central:** afecta las arterias pulmonares principales (Figura 3).

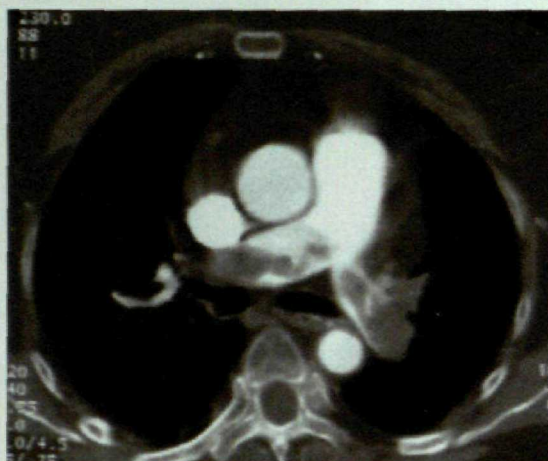


Figura 3. TCH axial (3mm de colimación) que muestra un trombo serpiginoso central que afecta a ambas arterias principales.

- b) **Lobar:** cuando se afectan las arterias lobares



Figura 4. TCH axial (3mm de colimación) con contraste que muestra trombos en ambas arterias lobares superiores.

- c) **Periférico:** afectación de arterias segmentarias (Figura 5) y subsegmentarias (Figura 6)

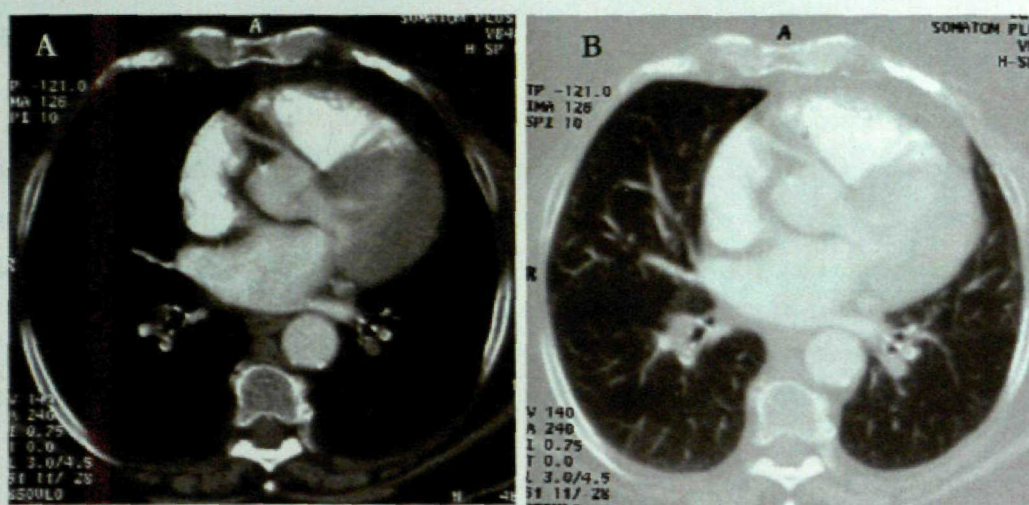


Figura 5. Tromboembolismo segmentario. TCH axial con contraste con ventana de mediastino A) trombos múltiples algunos de ellos oclusivos en las arterias segmentarias de ambos lóbulos inferiores, B) la ventana de parénquima confirma que se trata de arterias al ir acompañadas de sus bronquios correspondientes.

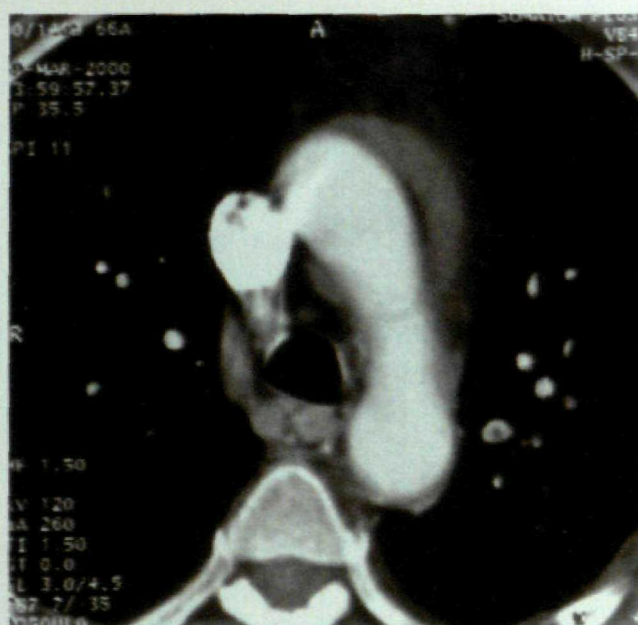


Figura 6. Tromboembolismo subsegmentario aislado en LSI. TCH axial (3mm de colimación) a través de los lóbulos superiores en la que se visualiza un defecto de repleción circular en una arteria subsegmentaria de LSI.

El diagnóstico del TEP agudo puede ser definitivo, si visualizamos el defecto de repleción intravascular con o sin oclusión de la luz arterial, o sugestivo cuando no se visualiza el trombo pero falta el relleno de un territorio periférico.

TROMBOEMBOLISMO CRÓNICO

Algunas veces el trombo se recanaliza y endoteliza, dando como resultado una obstrucción arterial e hipertensión pulmonar crónica (192). La falta de especificidad de los síntomas (disnea), así como la relativa rareza de la enfermedad retrasan su diagnóstico, con el consiguiente empeoramiento del pronóstico para el paciente (193).

La familiarización con los hallazgos de la TCH ayuda al diagnóstico de esta enfermedad.

Anomalías cardíacas. Hipertrofia del ventrículo derecho por la obstrucción vascular que puede acompañarse de dilatación tricúspidea, con regurgitación y agrandamiento de la aurícula derecha (194).

Anomalías vasculares :

- a) dilatación de las arterias pulmonares. El cono de la pulmonar se hace mayor que la Ao ascendente (Figura 7);
- b) defectos de repleción entre la íntima y la columna de contraste (Figura 8) que pueden ser indicación de tromboendarterectomía;
- c) estenosis abruptas yafilamientos que semejan membranas;
- d) patrón en mosaico (Figura 9).

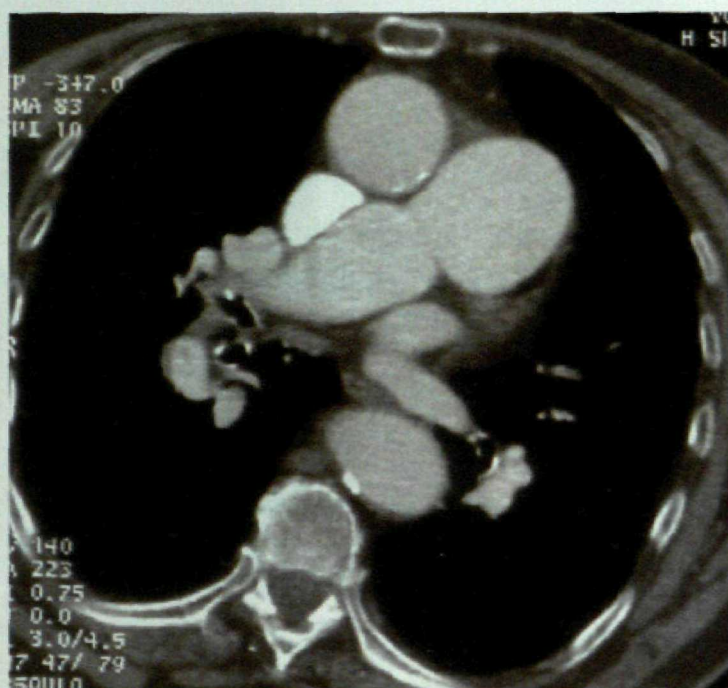


Figura 7. TEP crónico. Marcado aumento de tamaño de la arteria pulmonar principal y persistencia de un pequeño trombo circular en la arteria lobar inferior derecha.

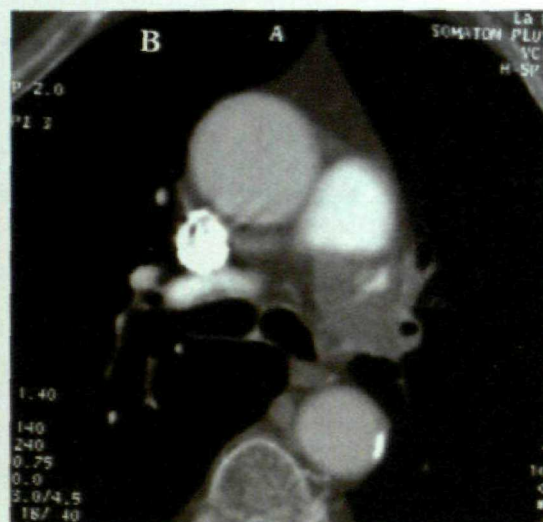
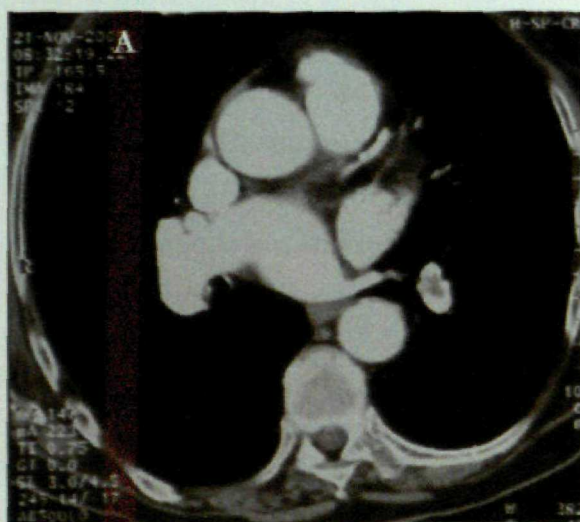


Figura 8. TEP crónico. Asimetría vascular y trombos excéntricos en A) arteria lobar inferior izquierda y B) arteria pulmonar principal izquierda susceptibles de endarterectomía

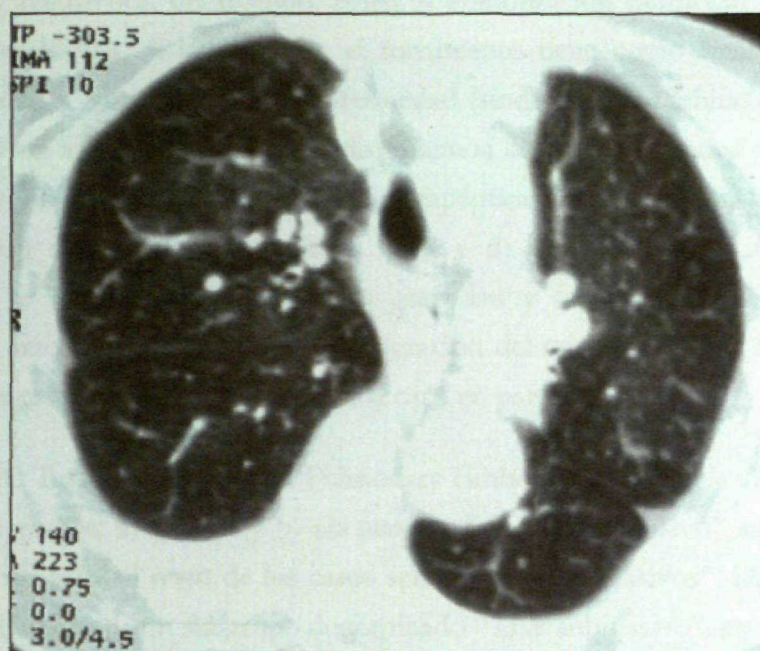


Figura 9. Patrón en mosaico. TCH axial (3mm de colimación) en ventana de parénquima a nivel de lóbulos superiores que muestra un patrón en mosaico con asimetría de la vascularización por TEP crónico.

TRATAMIENTO

El TEP constituye la manifestación más grave de la enfermedad tromboembólica venosa. Sin tratamiento su evolución natural conlleva la recidiva de episodios embólicos y, en su caso, la muerte.

La mortalidad del TEP se estima entre el 13% y el 17% a los tres meses, produciéndose el 75% de las muertes durante la fase inicial del tratamiento (16,21). En España datos correspondientes a los últimos años aportan cifras de mortalidad del 10% (195). Además, diversos estudios muestran que cerca del 5% de los casos recidivan a pesar del tratamiento (196). Prandoni y cols. (17) demostraron que la recurrencia a largo plazo es muy elevada, prolongándose durante años, 20% a los cinco años y 30% a los 10 años. La alta tasa de recurrencias, el hecho de que el 5% de los pacientes con TEP sintomático desarrollen disfunción del ventrículo derecho durante el primer año de seguimiento (197) y que con frecuencia se produzca hipertensión pulmonar secundaria obligan a considerar la ETEV como un proceso crónico.

Los objetivos del tratamiento de la ETEV a corto plazo son la prevención de la progresión y recurrencia del trombo, evitar la embolización pulmonar y favorecer la trombolisis endógena. A largo plazo, el tratamiento tiene como finalidad evitar las recidivas tardías y las secuelas de la enfermedad (síndrome postflebítico, hipertensión pulmonar). Para lograr estos objetivos disponemos de cuatro métodos de tratamiento diferentes, y no excluyentes entre sí: a) terapéutica anticoagulante, b) tratamiento trombolítico, c) interrupción de la vena cava y d) embolectomía. La elección del tratamiento se realiza en función de la gravedad y forma de presentación de la enfermedad, mientras que la intensidad y duración del mismo depende de los factores de riesgo que presente el paciente y de cada caso en particular.

La ESC Task Force (198) on Pulmonary Embolism propuso la clasificación del TEP en dos grupos: a) masivo y b) no masivo. Sería "TEP masivo" aquel que causa shock e hipotensión; el resto de los casos serían "TEP no masivos". Dentro de estos últimos se diferenciaría un subgrupo denominado "TEP submasivo", caracterizado por presentar signos ecográficos de disfunción ventricular derecha y cuyo pronóstico es diferente.

El tratamiento del TEP debe iniciarse con las medidas de soporte hemodinámico y respiratorio que sean precisas (199). En cuanto al tratamiento de fondo, en la mayoría de los casos la terapia anticoagulante constituye el tratamiento de elección y solo en aquellos con contraindicaciones para la anticoagulación y en algunos con TEP masivo serán necesarios otros métodos de tratamiento (200)

Tratamiento inicial del TEP

Terapia anticoagulante

Los fármacos anticoagulantes constituyen sin duda la piedra angular del tratamiento de la ETEV.

Aunque la heparina se utilizaba en el tratamiento de la ETEV 20 años antes, fue en 1960 cuando Barritt y Jordan (201) demostraron por primera vez, en un estudio randomizado que incluía 35 pacientes con TEP sintomático, que la administración combinada de heparina y anticoagulantes orales (AO) disminuía significativamente la mortalidad y la tasa de recurrencias trombóticas. Estudios posteriores (202,203) han

confirmado estos hallazgos siguiéndose en la actualidad una pauta de tratamiento consensuada bien establecida y aceptada de manera generalizada (204).

En algunas situaciones especiales en las que el TEP se asocia a embarazo, cirugía mayor reciente, síndrome antifosfolípido, resistencia a la heparina u otras alteraciones, el tiempo de inicio, duración y monitorización del tratamiento varían (205-207). El tratamiento del TEP con HNF es eficaz y seguro aunque no está exento de complicaciones, precisa realizarse en régimen hospitalario y obliga a realizar frecuentes controles de laboratorio para ajustar dosis.

Con el fin de simplificar estos problemas y mejorar la relación coste-beneficio, en los años 80 se introdujo el uso de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), descubiertas una década antes, en el tratamiento de la ETEV (208).

En 1985, por primera vez, Bratt y cols. (209) compararon la eficacia y seguridad de una HBPM (dalteparina), con la HNF, en un estudio aleatorizado, doble ciego en pacientes con TVP. Desde entonces se han publicado numerosos estudios (204) que han demostrado que las HBPM son, al menos, tan eficaces y seguras como la HNF en el tratamiento de la TVP e incluso algunos metanálisis (209,210) apoyan su mayor efectividad y seguridad (211). Además, su administración a dosis fija y el no precisar monitorización de laboratorio hacen posible el tratamiento extrahospitalario de la TVP en algunos pacientes (212,213).

En cuanto al tratamiento de pacientes con TEP hay una serie de ensayos que han valorado la eficacia y seguridad de las HBPM frente a la HNF (204). Los primeros estudios (214,215) incluyeron un reducido número de pacientes, por lo que su valor es escaso. En otro estudio posterior y más amplio realizado por el Grupo Columbus Investigators (216), en un total de 271 pacientes con TEP, de los que 133 recibieron tratamiento con HNF y el resto con HBPM (Reviparina), los autores demostraron una eficacia similar de ambos fármacos.

El estudio de Simonneau y cols. (217), el primero diseñado específicamente para valorar la eficacia de HBPM (Tinzaparina) en pacientes con TEP y realizado en un amplio grupo de pacientes, concluyó que la HBPM era eficaz y segura en el tratamiento de los pacientes con TEP sintomático agudo sin inestabilidad hemodinámica. Tres años después, año 2000, Hull y cols. (218) en un estudio comparativo del tratamiento con HBPM (Tinzaparina) y HNF en pacientes con TEP encontraron una recurrencia

de ETEV en los tres primeros meses de seguimiento de 0% en el grupo de HBPM frente a 6,8% en el grupo de HNF ($p = 0,009$) y una mortalidad e incidencia de hemorragias mayores similar en ambos grupos. Los autores concluyeron que la administración de una dosis diaria fija de HBPM tiene una eficacia y seguridad, al menos, igual a la obtenida con HNF, por vía intravenosa y a dosis ajustadas en los pacientes con TEP no masivo.

El estudio de Kovacs y cols. (219), publicado en el año 2000, aporta los resultados del tratamiento con HBPM (dalteparina) en régimen extrahospitalario en pacientes con TEP asintomático o sintomático no masivo diagnosticados gammagráficamente. En los 108 pacientes incluidos se realizó tratamiento con HBPM (dosis 200 UI/Kg/1 vez día) durante un mínimo de 5 días y se continuó con AO realizando seguimiento durante 3 meses. La incidencia de recurrencia de ETEV, mortalidad y complicaciones hemorrágicas fue similar a la de estudios previos de tratamiento de TEP con HBPM en régimen hospitalario (216-218). Estos datos apoyan que una proporción elevada de pacientes con TEP adecuadamente seleccionados puede ser tratada en régimen ambulatorio. (Tabla 12)

$p = 0,01$			Episodios clínicos HBPM/HNF (%)		
Autor	HBPM	Nº pacientes HBPM/HNF	Recurrencia TEP	Mortalidad	Hemorragia mayor
Thery 1992	Nadroparina	35/33	0/0	2,8/3	0/6
Meyer 1995	Dalteparina	29/31	3,4/0	0/0	0/0
Columbus, 1997	Reviparina	138/133	5,8/6	-	-
Simonneau, 1997	Tinzaparina	304/308	1/0,6	3,9/4,5	1/1,6
Hull, 2000	Tinzaparina	97/103	0/6,8	6,1/8,7	1/1,9
Kovacs 2000	Dalteparina	108/0	5,5/-	3,7/-	1,9/-

Tabla 12. Tratamiento con HBPM de la embolia pulmonar.

A lo largo de los últimos años, las HBPM han reemplazado a la HNF en el tratamiento de la mayoría de pacientes con TVP (220), sin embargo en los pacientes con TEP este tratamiento no ha sido aceptado.

Los estudios sobre el mecanismo de acción de la heparina (221) culminaron con la síntesis de un pentasacárido que aceleraba la interacción entre el factor Xa y la antitrombina, sin afectar la interacción entre la antitrombina y la trombina (222).

Turpie y cols. (223) demostraron que un nuevo pentasacárido sintético, el primer compuesto de una familia de oligosacáridos compuestos inhibidores indirectos del factor Xa, era más efectivo que las HBPM en la profilaxis tromboembólica tras la cirugía protésica de cadera. Estudios posteriores (224,225) corroboraron estos resultados, demostrando que la actividad antifactor Xa es suficiente para la prevención de la trombosis venosa (226).

El grupo Matisse Investigators (227) ha publicado recientemente los resultados de un estudio randomizado, abierto que incluye a 2.213 pacientes con TEP agudo sintomático para comparar la eficacia y seguridad del tratamiento con Fondaparinux frente al tratamiento con HNF. El diagnóstico de TEP se confirmó mediante TC o angiografía pulmonar, gammagrafía de alta probabilidad o TC no concluyente con TVP demostrado con ecodoppler o flebografía. Los autores concluyen que el tratamiento con Fondaparinux subcutáneo, diario, en una sola dosis es al menos tan eficaz y seguro como la HNF en el tratamiento inicial del TEP hemodinámicamente estable.

Actualmente se está realizando un estudio multicéntrico internacional para valorar la eficacia y seguridad de un nuevo pentasacárido (Idraparinux) administrado una vez a la semana (vía subcutánea) frente a HBPM junto con Anticoagulantes orales en el tratamiento de la ETEV.

Tratamiento trombolítico

Para intentar disminuir la mortalidad se ha usado el tratamiento trombolítico en los pacientes, sin contraindicaciones para el mismo, con TEP masivo que presenten shock e hipotensión e incluso en los casos de TEP submasivo inestables hemodinámicamente por presentar patología cardíaca o pulmonar acompañante (228).

Los objetivos de este tratamiento son acelerar la lisis del coágulo, mejorar la perfusión del tejido pulmonar isquémico y revertir el fallo ventricular derecho inducido por la trombosis. Teóricamente, además de manera simultánea podría lisar el trombo venoso que originó el TEP y de forma tardía prevenir la recurrencia y el desarrollo de

hipertensión pulmonar crónica. La fibrinólisis en la fase aguda del TEP no sustituye al tratamiento anticoagulante ni a la profilaxis secundaria posterior.

Los fármacos fibrinolíticos más importantes son el activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) o alteplasa y otros derivados de éste por mutación genética como reteplasa (r-PA) o tenecteplasa (TNK-tPA) (229).

Los estudios que han comparado un trombolítico con HNF (230) han demostrado que los primeros son más eficaces en la resolución angiográfica o gammagráfica del trombo a las 24 h. y que mejoran más rápidamente las alteraciones hemodinámicas, sin embargo los resultados se igualan a los 7 días y la mortalidad y los cambios gammagráficos a largo plazo son similares.

El principal efecto adverso de la terapia trombolítica es la hemorragia. En los estudios UPET y USPET (230,231) se observó una incidencia de complicaciones hemorrágicas graves del 27%, debidas principalmente a las exploraciones invasivas. La revisión de Levine, 1995, comunicó una incidencia de hemorragia mayor del 8,4% en el conjunto de series publicadas entre 1988 y 1993, y del 2,2% para la hemorragia mortal en los pacientes tratados con rt-PA (232).

La indicación del tratamiento fibrinolítico en el TEP permanece aún mal definida, debido a la ausencia de grandes estudios prospectivos en los que se haya incluido la valoración de la mejora en la supervivencia. En el estudio ICOPER (16) realizado en 2.454 pacientes con TEP se identificaron como factores predictivos de riesgo de muerte: la disfunción ventricular derecha, la hipotensión arterial, la insuficiencia cardiaca congestiva, la taquipnea, la edad superior a 70 años, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer. Sin embargo, los datos de que disponemos hasta ahora apoyan solo la utilización de fibrinólisis en pacientes críticos con compromiso hemodinámico por TEP masivo y, tal vez, en aquellos que aunque estables presenten disfunción ventricular derecha, siempre que no exista contraindicación

Interrupción de vena cava con filtro

Cuando el tratamiento anticoagulante está contraindicado, es insuficiente o surgen complicaciones que desaconsejan su utilización (233,234) puede estar indicada

la interrupción de la vena cava inferior. Esta interrupción impide el paso de émbolos procedentes de la TVP a la circulación pulmonar y previenen la muerte por embolia.

Históricamente, la interrupción de la vena cava se realizaba quirúrgicamente, pero se acompañaba de una alta mortalidad, 16-50%, de trombosis de la cava y de recurrencias embólicas 7-50% (235).

En las últimas décadas la cirugía ha sido desplazada por el desarrollo de filtros cuya misión es detener el émbolo y mantener la permeabilidad de la vena cava. Los filtros más utilizados en la actualidad son el de Greenfield y sus modificaciones (236). Por otra parte, el hecho de que muchos pacientes presenten únicamente contraindicaciones temporales para la anticoagulación han dado origen a la creación de filtros temporales que pueden ser retirados una vez cumplida su misión (237).

El estudio de Decousus (238), demostró la eficacia inicial de los filtros para la prevención de TEP, sin embargo, el aumento de recurrencia a largo plazo y la ausencia de efecto sobre la mortalidad impiden la recomendación de su uso sistemático. Hasta la publicación de este estudio la colocación de un filtro de vena cava implicaba la no administración de anticoagulantes por suponer que eran muy eficaces. Desde entonces diversos estudios y autores (239) han sugerido que la eficacia de los filtros en la prevención del TEP desaparece al suprimir la anticoagulación y que, en ese momento, incluso predisponen a la aparición de nuevos episodios trombóticos.

La Conferencia de Consenso sobre terapéutica antitrombótica del American College of Chest Physicians (233), así como las guías de la ESC Task Force on Pulmonary Embolism y la revisión de Streiff (240) recomiendan el uso de filtros de cava en determinadas indicaciones, absolutas o posibles, que deben aplicarse de manera individualizada.

Embolectomía quirúrgica

La embolectomía pulmonar quirúrgica debe valorarse en pacientes con TEP masivo y riesgo vital, que no mejoren en las primeras tres horas de iniciar tratamiento trombolítico o en los que éste esté contraindicado. La embolectomía pulmonar se acompaña de una alta mortalidad, 16% a 46% según diversas series y > 50% en los

pacientes con parada cardíaca (241,242), y precisa personal altamente especializado por lo que raramente se realiza (243).

La embolectomía percutánea (244) o la fragmentación mecánica del trombo son otras alternativas para los pacientes sin paro cardíaco (245).

Tratamiento a largo plazo del TEP (profilaxis secundaria)

El tratamiento inicial del TEP con heparina debe continuarse con la administración de AO para prevenir la recurrencia. Prandoni y cols. (17) demostraron en los pacientes con TVP tratados con AO durante tres meses recurrencias del 17,5% a los dos años, 24,6% a los cinco y 30,3% a los ocho años. El TEP fatal se presentaba durante la cobertura con AO en el 0,4% de los pacientes y en el 0,3% paciente-año tras suspender el tratamiento. Además, la recidiva trombótica condiciona la aparición de síndrome posttrombótico e hipertensión pulmonar.

Los anticoagulantes orales utilizados en la actualidad son derivados del dicumarol, (acenocumarina, warfarina). La dosis diaria de AO debe ajustarse según el INR (246).

La complicación más frecuente del tratamiento con AO es la aparición de hemorragias. La incidencia anual de hemorragias mayores oscila entre 1,1 -2,7 por 100 pacientes/año, siendo letales del 0,25 -0,64%, en el caso de los sangrados menores oscilaría entre el 6,2 y el 13,8 por 100 pacientes/año (247). La hemorragia se ha relacionado con el grado de anticoagulación y otros factores como la edad del paciente y las enfermedades concomitantes.

El empleo de HNF por vía subcutánea a dosis ajustadas ha demostrado ser tan eficaz y seguro como los AO en la profilaxis secundaria de la ETEV (248-250).

La heparina, fundamentalmente las HBPM en el momento actual, constituye el tratamiento en el caso de mujeres embarazadas (251), en los pacientes con hipersensibilidad a los AO o cuando exista contraindicación para el uso de los mismos.

La duración óptima del tratamiento del TEP a largo plazo es un tema controvertido en la actualidad y objeto de numerosos ensayos clínicos. En general

depende del equilibrio entre riesgo de recurrencias y de complicaciones hemorrágicas, pero este varía en función de ciertas circunstancias y en cada paciente en particular.

La necesidad de profilaxis secundaria tras el tratamiento inicial con heparina quedó evidenciada en 1985 cuando Langerstedt y cols. (252) demostraron que las recurrencias sin tratamiento se elevaban al 29% a los 3 meses y al 67% al año, frente al 0% y 1% respectivamente en los pacientes que recibieron warfarina durante tres meses.

En la última década se han realizado varios estudios prospectivos dirigidos específicamente a evaluar la eficacia del tratamiento con AO en relación con su duración y cuyos resultados apoyan la tendencia a prolongar el tratamiento, al menos en algunos subgrupos de pacientes.

Los estudios de la British Thoracic Society (253) y de Levine y cols. (232) demostraron el beneficio de una anticoagulación más prolongada, uno frente a tres meses, aunque sugerían que en pacientes con riesgo transitorio asociado podrían ser suficientes de cuanto a seis semanas de tratamiento. El estudio de Schulman y cols. (DURAC-I, 1995) (254), mostró diferencias significativas en las tasas de recurrencia a largo plazo en los pacientes con un primer episodio de ETEV tratado durante seis meses (9,5%) o seis semanas (18%) aunque esta ventaja quedó empañada por un aumento no significativo de hemorragias. En un estudio posterior (DURAC-II, 1997) (255) los mismos autores mostraron mayores beneficios de la anticoagulación indefinida frente a seis meses en aquellos pacientes que ya habían sufrido recidiva tromboembólica.

En el año 2000 se publicó un meta-análisis que analizaba la influencia de la duración del tratamiento anticoagulante sobre la incidencia de recidivas tromboembólicas y de complicaciones hemorrágicas (243). Este estudio concluye que la anticoagulación oral durante tres a seis meses reduce significativamente el riesgo de recidiva en comparación con tres a seis semanas sin que el riesgo de hemorragias graves aumente significativamente.

El estudio DOTAVIC (256), publicado en 2001, comparando duración de tratamiento, recurrencias y hemorragia en pacientes con TVP distal, TVP proximal y/o TEP, concluyó que tras una TVP distal es suficiente una anticoagulación de seis semanas, para pacientes con TVP proximal y/o TEP bastaría un anticoagulación de tres meses y para pacientes con riesgo permanente o TEP idiopática tal vez habría que

valorar tratamientos superiores a los seis meses. En este sentido el estudio WODIT-PE (257) demostró que en los pacientes con TEP idiopático extender la anticoagulación a uno año no se asocia a un beneficio clínico mantenido a largo plazo.

En la reunión del subcomité sobre duración de anticoagulación en TEP de la ISTH celebrada en 2001 se asumió que a pesar de la gran eficacia de los AO en la prevención de las recurrencias, al interrumpirse el tratamiento persiste un riesgo por paciente-año de 10% con independencia de la duración del tratamiento.

Ante la evidencia disponible se han establecido diversas recomendaciones específicas de tratamiento como las recogidas en el consenso de la ACCP (233).

En conclusión, el tratamiento con AO, manteniendo un INR de 2 a 3 (258), representa la opción más utilizada para la prevención secundaria de la ETEV una vez completado el tratamiento de la fase aguda con HNF o HBPM. La duración del tratamiento a largo plazo debe fijarse en función de las recomendaciones generales y de las características particulares de cada caso.

La necesidad de monitorización, los riesgos de hemorragia, las interacciones con múltiples medicamentos e incluso con la dieta y la edad de los pacientes hace que cada día sean más los pacientes tratados con HBPM y que se siga investigando en busca de nuevos fármacos tan eficaces como los AO pero a la vez más cómodos y seguros. En este sentido en los últimos años se han empezado a utilizar inhibidores directos orales de la trombina (259) como el Ximelagatran.

Los estudios iniciales han demostrado que ximelagatran es un tratamiento eficaz y seguro en la prevención de ETEV (260,261) y superior al placebo en el tratamiento de extensión de prevención de ETEV sin que exista un aumento significativo de hemorragias(262).

II HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El TEP es una enfermedad frecuente y grave, en la que el retraso diagnóstico y terapéutico conlleva un aumento importante de morbilidad y mortalidad. El TEP es una enfermedad difícil de diagnosticar, fundamentalmente por la variedad del espectro clínico con que se presenta y la ausencia de pruebas diagnósticas fiables, rápidas y asequibles (7,118). Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica y los estudios complementarios.

A pesar del interés científico que suscita y de los progresos realizados en el campo del diagnóstico radiológico y, sobre todo, en la optimización del tratamiento, el TEP continúa planteando un problema diagnóstico muy importante a la cabecera del paciente. En la última década el dímero-D, producto de la degradación de la fibrina, surgió como una gran esperanza para lograr un diagnóstico rápido en aquellos pacientes con sospecha de TEP. El paso de los años ha confirmado su baja especificidad y por tanto, su escaso valor para el diagnóstico de la enfermedad (138,143).

El reciente trabajo de Froehling y cols. (263) sobre el valor diagnóstico del dímero-D (aglutinación latex) en pacientes con TEP agudo confirmado con angiografía pulmonar, concluye que por sí solo no puede excluir la presencia de enfermedad. Otros autores sugieren que solo valores < 500 ng/ml de dímero-D (ELISA) excluyen el TEP cuando la sospecha diagnóstica es baja o intermedia (264). Todo lo anterior apoya que dado su alto valor predictivo negativo y su inespecificidad, el dímero-D en el diagnóstico del TEP debería reservarse para aquellos pacientes con baja sospecha clínica de la enfermedad (143,144).

Endotelio, trombosis e inflamación

El endotelio es un órgano importante responsable de la homeostasis cardiovascular. El endotelio es un órgano endocrino activo que produce sustancias fundamentales para la coagulación y que participa en procesos patológicos como la inflamación y la aterosclerosis.

El endotelio normal mantiene el delicado equilibrio entre la trombosis y fibrinólisis. Por un lado, previene la trombosis mediante la síntesis de

glucosaminoglicanos, que inactivan las sustancias procoagulantes (FX, trombina), y de trombomodulina que, mediante su unión a la trombina y activación de proteína C, favorece la fibrinólisis. Por otro lado, el endotelio es capaz de producir al mismo tiempo el activador tisular del plasminógeno (t-pA) y su inhibidor (PAI-1) y la angiotensina que inclina la balanza hacia la trombosis.

A la trombosis se opone la capacidad de las células endoteliales para inhibir la activación, adherencia y agregación plaquetarias, mediante la producción de prostaciclina y óxido nítrico. Estas sustancias impiden la vasoconstricción local y la formación de trombos en los lugares donde las plaquetas se han agregado iniciando la cascada de la coagulación (265).

El funcionamiento normal del endotelio es esencial para la prevención de la lesión cardiovascular.

En la fase aguda de la respuesta inflamatoria se produce adherencia de los leucocitos al endotelio y aumento de la permeabilidad microvascular. La disfunción endotelial produce el aumento de la adherencia de los leucocitos, este proceso está mediado por moléculas de adhesión (selectina) que se unen a los leucocitos circulantes haciéndolos rodar por la pared vascular. La unión a molécula de adhesión vascular (VCAM) o a la molécula de adhesión de las células intesticiales (ICAM-1) produce la fijación firme al endotelio y la invasión de la pared del vaso.

Existe poca información sobre el papel del daño endotelial en las alteraciones pulmonares que se producen en el embolismo agudo. El endotelio sintetiza endotelina-1 (ET-1) que ejerce importantes efectos en el lecho vascular (266). Se han descrito alteraciones de los niveles circulantes de ET-1 en diferentes enfermedades (hipertensión pulmonar, IAM, preeclampsia) y se ha propuesto como marcador específico de disfunción endotelial en pacientes con daño pulmonar agudo (267).

En un trabajo publicado en 1997 por Sofía y cols. (268) realizado en pacientes con TEP en comparación con voluntarios sanos, encontraron niveles arteriales

significativamente elevados de ET en los pacientes con TEP. Estos hallazgos no se correlacionaron con la extensión radiológica ni la hipoxemia.

La liberación de ET por las células endoteliales está mediada por la trombina y produce la expresión endotelial del FvW (269), que aumenta la formación del trombo. En el TEP existen además otros factores que contribuyen al aumento de ET como la hipoxia, el estrés y varias citoquinas proinflamatorias (270). Se han encontrado numerosos datos que apoyan el solapamiento entre las respuestas inflamatoria y hemostásica con el daño vascular. Se piensa que la interacción entre plaquetas, leucocitos y endotelio, producen y concentran un grupo de efectores moleculares que regulan tanto la inflamación como la trombosis (271). In vitro la interleuquina 6 (IL-6), la interleuquina 8 (IL-8) y el Factor quimiotáctico de los monocitos (MCP-1) inducen la expresión de factor tisular en los monocitos, y la IL-6 aumenta la síntesis de fibrinógeno, F VIII y diversas proteínas reactantes de fase aguda.

Hasta el momento actual, el papel de los mediadores de inflamación y disfunción endotelial, así como de defectos genéticos en algunas proteínas de la coagulación, ha sido escasamente estudiada en el TEP.

HIPÓTESIS

La alta morbimortalidad del TEP hace necesario desarrollar un procedimiento diagnóstico fidedigno y sensible que permita realizar a la mayor brevedad y al menor coste el diagnóstico de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas, electrocardiográficas y las determinaciones analíticas con las que contamos en la actualidad no permiten establecer con rapidez un diagnóstico de certeza. Un test de diagnóstico ideal sería aquel que permitiese un diagnóstico rápido y seguro.

En la última década se ha confirmado la limitación del dímero-D en el diagnóstico de esta enfermedad por su baja especificidad. El TEP se asocia a un grado de respuesta inflamatoria sistémica que generalmente es paralela a la respuesta inflamatoria tisular. Por otro lado, la disfunción endotelial se ha relacionado con

fenómenos trombóticos y la tendencia protrombótica venosa con el grado de estrés oxidativo.

Las concentraciones séricas de algunos marcadores de respuesta inflamatoria sistémica particularmente la concentración del fragmento soluble de la molécula de adhesión vascular (sVCAM-1), interleuquina-8 como factor atrayente de los neutrófilos, interleuquina-6 y las citoquinas derivadas de los monocitos (MCP-1, MCSF) pueden reflejar muy precozmente la respuesta del endotelio arterial pulmonar ante el enclavamiento del émbolo. De acuerdo con esta hipótesis cabría formularse las siguientes preguntas: ¿Podrían jugar un papel importante en el diagnóstico del TEP agudo? ¿Serían útiles para predecir la evolución natural de esta enfermedad? ¿Permitiría su rendimiento diagnóstico sustituir al dímero-D?

OBJETIVOS

Objetivo general

Examinar y comparar los aspectos epidemiológicos, clínicos y radiológicos de una cohorte de pacientes con sospecha clínica de TEP ingresados en el Hospital Universitario La Paz, en los que el diagnóstico fue confirmado y excluido por angiografía pulmonar con TCH.

Objetivos específicos

1. Realizar un estudio basal de las principales proteínas del sistema de la hemostasia y evaluar la presencia de alteraciones genéticas trombofílicas en una serie de pacientes con sospecha clínica de TEP.
2. Analizar el valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad) de diversos mediadores inflamatorios (sVCAM-1, IL-8, IL-6, MCP-1, MCSF) en una serie de pacientes con sospecha de TEP.

3. Comprobar la posible asociación entre la magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica o la presencia de defectos de las proteínas de la hemostasia con los aspectos clínicos y radiológicos del TEP, grado de extensión, gravedad y curso evolutivo.
4. Establecer la utilidad del seguimiento radiológico mediante angiografía pulmonar con TCH para establecer la duración óptima del tratamiento del TEP.

III PACIENTES Y MÉTODOS

UBICACIÓN

El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz, en estrecha colaboración con los Servicios de Radiología (Sección de radiología torácica), Hematología y Bioquímica (Laboratorio de Urgencias) y con el Laboratorio de Inmunología del Centro de Biología Molecular (UAM –CSIC).

PACIENTES

En el periodo comprendido entre enero de 2001 y junio de 2002 se seleccionaron 218 pacientes consecutivos con sospecha clínica de TEP en los que se realizó como prueba de confirmación diagnóstica una angiografía pulmonar con TCH. Los pacientes procedían en su mayoría del Servicio de Urgencias y, en menor proporción, de otros servicios del Hospital.

Criterios de inclusión y exclusión

Se estudiaron los pacientes con sospecha de TEP, basada en el cuadro clínico y los datos de pruebas complementarias (analítica, ECG, radiografía de tórax), en los que se efectuó angiografía pulmonar con TC como prueba de confirmación diagnóstica.

En todos los casos se explicó al paciente, o al familiar responsable, el objetivo y técnica de la exploración radiológica, así como los posibles riesgos asociados a la inyección intravenosa de contraste yodado, obteniendo el consentimiento informado antes de iniciar su realización.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que cumplían uno o más de los siguientes criterios:

- Insuficiencia renal severa
- Carcinomatosis diseminada conocida en situación terminal en el momento del diagnóstico.
- Prótesis valvular mecánica.
- Gestación.

- Alergia al contraste yodado.
- TEP diagnosticado en los tres meses previos.
- Angiografía pulmonar con TC o convencional negativa en las 24 horas previas.
- Filtro de vena cava inferior.

DETERMINACIONES DE LABORATORIO

A todos los pacientes se les realizó una extracción de una muestra de 16 ml de sangre venosa. La extracción se efectuó en una vena cubital en la sala de scanner (Servicio de Radiología) en el momento previo a la inyección de contraste para realización de la angiografía pulmonar con TCH. La sangre fue recogida en tubos de plástico con citrato sódico 3,8% en una proporción de 1:9(vol/vol). Posteriormente, se obtuvo plasma pobre en plaquetas mediante centrifugación a 2.000 g durante 20 minutos. Se recogió un tubo con EDTA al que se le añadió 2mL de sangre y que se utilizó para la obtención de ADN. Tanto este tubo de sangre total como las alícuotas de plasma se congelaron a -40°C hasta su procesamiento en los diferentes laboratorios. En el Servicio de Bioquímica se realizaron hemograma, bioquímica y gasometría basal.

En el Servicio de Hematología se realizó el estudio de Hemostasia.

En el Laboratorio de Inmunología del Centro de Biología Molecular (UAM – CSIC) se determinaron los mediadores inflamatorios y de daño endotelial.

Técnicas de determinación

Hemostasia basal

En el momento de la extracción se realizaron:

- **Actividad de Protrombina.** Se calculó el porcentaje de actividad de protrombina mediante el método de Quick a partir de una curva de calibración obtenida con los tiempos de protrombina de una mezcla de plasmas (actividad 100%) en dilución

seriada. Se utilizó una tromboplastina de extracto de cerebro de conejo suministrada por IL (PT-Fibrinogen HS) en un autoanalizador ACL Futura (IL) (ISI = 1.3).

- **Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA).** Se determinó en un autoanalizador ACL Futura (IL) utilizando cefalina liofilizada conteniendo sílice micronizado como activador (IL test APTT lyophilized silica). La mezcla de plasma y cefalina 1:1 se incubó a 37°C durante 5 minutos y se inicia la coagulación con el mismo volumen de cloruro cálcico (25 mM).
- **Fibrinógeno.** La concentración de fibrinógeno se obtuvo derivada de la densidad óptica final del coágulo medida espectrofotométricamente en un autoanalizador ACL Futura (IL) tras realizar el tiempo de tromboplastina con el reactivo anteriormente citado.
- **Dímero-D.** La cuantificación se realizó mediante un inmunoensayo turbidimétrico automatizado en ACL Futura (IL). El reactivo empleado fue una suspensión de partículas de látex de talla uniforme cubiertos de un anticuerpo específico para el dímero-D. Cuando se mezcla el plasma a medir con el reactivo, el grado de aglutinación obtenida es directamente proporcional a la concentración del dímero-D presente en la muestra y se obtiene por la disminución provocada por los agregados formados en la transmisión de la luz medida a 405 nm.

Proteínas inhibidoras de la coagulación

Técnicas enzimáticas sobre sustratos cromógenos:

- **Determinación de antitrombina.** Se utilizó un método funcional basado en la detección de la actividad residual de trombina (medida como actividad sobre un sustrato cromogénico específico de trombina) tras la mezcla de plasma problema con una concentración conocida de trombina. La determinación se realizó en un autoanalizador Futura de IL, utilizando el Kit IL test antitrombina. La detección de la actividad de trombina se realizó por lectura espectrofotométrica a 405 nm de la liberación de p-nitroanilina por el sustrato cromogénico.

- **Determinación de proteína C:** Se utilizó un método funcional basado en un sustrato cromogénico específico para PC activada (S – 2366). El método se basa en la actividad de la PC presente en el plasma del paciente mediante incubación con una enzima contenida en el veneno de víbora *Agkistrodon contortrix* (Protac). La PCa se incubó con un sustrato específico que es degradado de forma proporcional a la actividad de Ca en plasma, liberando p-nitroanilina que puede ser monitorizada espectrofotométricamente a 405 nm. Se utilizó el test Coamatic ProteinC de Cromogenix en un autoanalizador AMGA de Amelung.
- **Determinación de proteína S:** Se utilizó un método funcional coagulativo basado en el alargamiento del tiempo de protombina producido por la proteína S del plasma a analizar en una mezcla con plasma carente en proteína S cuya proteína C ha sido previamente activada por incubación con Protac. El alargamiento del TP es directamente proporcional a la cantidad de Proteína S presente en la muestra, calibrado frente a un estándar comercial valorado (IL Test calibration plasma). La determinación se llevó a cabo con el kit IL test protein S en un autoanalizador ACL-2000 de IL. Este método determina la actividad funcional de proteína S libre, ya que la fracción unida a C4BP no tiene capacidad de cofactor de PCa.

Determinación de anticoagulante lúpico

En primer lugar se utilizaron dos técnicas de despistaje, una dependiente de fosfolípido y otra sin fosfolípido presente:

- **Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)** utilizando cefalina liofilizada conteniendo sílice micronizado como activador (IL test APTT lyophilized silica) con estudio de mezcla 1:1 del plasma problema con una mezcla de plasma normal y comprobación tras incubación a 37°C durante media hora.
- **Test de coagulación con Kaolin** en dilución seriada (test de Exner), calculando el índice de Rossner para evaluar el efecto de las distintas concentraciones de Kaolin.

Cuando alguno de estos test resultó positivo se confirmó la dependencia de fosfolípidos del inhibidor mediante el test de neutralización con fosfolípido en fase hexagonal (Staclot – LA Stago). Sólo los pacientes que respondieron a la neutralización con fosfolípidos fueron considerados positivos para anticoagulante lúpico.

Determinación factorial

La actividad de los factores VII y XII se determinó en plasma mediante un método coagulativo en un paso tras dilución 1:1 de la muestra previamente diluida 1:10 en tampón de Owren, con plasma carente de cada uno de los factores estudiados. Los plasmas carentes en cada uno de los factores son obtenidos por inmunoabsorción en columna (Dade). La actividad factorial se valoró frente a una curva de calibración realizada con diluciones seriadas de un plasma calibrador (IL), utilizando un tiempo de protombina para el Factor VII y un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) en la determinación del factor XII. Las medidas se realizaron en un autoanalizador AMGA de Amelung.

Factor Von Willebrand antigénico: Es una proteína plasmática que se encuentra en la circulación, combinada por interacciones no covalentes con el factor VIII. El reactivo empleado para su detección fue el DG-EIA vWF de Grifols. Se realiza en un aparato Triturus y el resultado se obtuvo en porcentajes. El rango de normalidad es de 50 a 160%. La sensibilidad de la técnica es de 5-200%. Los valores superiores a 200 se repitieron con la dilución adecuada

Estudio del fenotipo RPCA

El fenotipo RPCA viene definido por el test clásico de RPCA (resistencia a la proteína C activada) y su normalidad descarta la existencia de factor V Leiden.

Test de Resistencia a la Proteína C Activada (RPCA): Se basa en la medida del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) de una muestra, realizando en un segundo tiempo otro TTPA a la misma muestra tras la adición de PCa a una concentración fija. Al añadir PCa se produce un alargamiento del TTPA. El resultado del test se expresa en un cociente: $RCA = TTPA \text{ con PCa} / TTPA \text{ basal}$.

El test se realizó con el reactivo Coatest APC resistance de Chromogenix en un autoanalizador ACL-2000 de Instrumentation Laboratory (IL).

Los límites de normalidad de la RPCA los realizamos en nuestro laboratorio con un grupo control de 131 sujetos de edad media 47,3 años, compuesto por 52 hombres y 79 mujeres. Según este grupo control obtuvimos un límite inferior de normalidad para el test de RPCA de 2.7.

Test de Resistencia a la Proteína C activada añadiendo plasma deficiente en factor V (RPCAVDEF). Se utilizó para esta técnica Coatest APC Resistance V Def (Chromogenix). Esta variante de la técnica de RPCA se muestra muy sensible y específica para la detección de Factor V Leiden ya que evita el efecto que sobre la técnica pueden tener los factores de la coagulación que intervienen en el sistema de la proteína C (Factor VIII, proteína C y S). en nuestro estudio la empleamos cuando la RPCA tuvo un valor < 2.7 . Se basa también en la determinación del TTPA con y sin adición de PCa en plasma diluido al 1/5 en un plasma carente de Factor V añadiendo polybrene para neutralizar la posible heparina presente en la muestra. El resultado se expresa como cociente o ratio (TTPA con PCa/TTPA).

Utilizamos en nuestro laboratorio la técnica con Factor V carente en 167 sujetos normales para medir su sensibilidad y especificidad. El punto de corte de la normalidad estuvo en cociente 2.0. Nuestra normalidad quedó por tanto establecida en un cociente o ratio > 2.0 .

Determinaciones genéticas

Extracción de ADN: Se realizó extracción de ADN genómico a partir de sangre periférica. Se aplicó un método rápido de extracción basado en separación de material nuclear por lisis-lavado y digestión proteica con proteinasa-K.

A partir de sangre anticoagulada con EDTA se realizaron tres lavados con una solución A para extracción de ADN en frío. En cada lavado se somete la muestra a centrifugación a 12.000 rpm, eliminando el sobrenadante y resuspendiendo el pellet obtenido en solución A. El pellet final se resuspende en 97 μ l de tampón PCR (50 mM CLK, 10 mM TRIS-CIH, Cl 2 μ g 2,5 mM pH 8,3), con 1 μ l de Tween 20 y 2,5 μ l de proteinasa K (20 mg/ml) (Boehringer-Manhein). Esta mezcla se incubó a 56°C durante

45 minutos para digerir las proteínas asociadas al ADN y posteriormente se incubó a 97-100°C durante 10 minutos para inactivar la proteinasa K.

El ADN extraído por este método se almacena congelado a -70°C y queda preparado para las determinaciones genéticas.

Detección de la mutación Factor V Leiden: Se realizó una extracción de ADN genómico a partir de un botón de células de sangre periférica con la metodología previamente descrita.

La amplificación de un fragmento de 267 pares de bases del exón 10 del gen del factor V (Cr1 q 21-25) se llevó a cabo utilizando las primers descritas por Bertina (41) con modificaciones en la mezcla y protocolo PCR. El amplificado resultante se sometió a digestión durante 16-20 horas a 37°C con la endonucleasa de restricción Mnl I (New England Byolabs). En el alelo Factor V Leiden el cambio de la guanina en posición 1691 por una adenina supone la pérdida de un sitio de reconocimiento para Mnl-I. Por lo que se modifica el patrón de digestión:

ALELO NORMAL (1691 G) tres bandas:	--	163 pb	67 pb	37 pb
ALELO MUTADO (1691 A) dos bandas:	200 pb	--	67 pb	--

Este método permite reconocer la presencia de la mutación, así como el estado de portador hetero u homocigoto.

Determinación del Gen 20210 de la Protrombina: Una vez obtenido el ADN se realiza un proceso de amplificación de la secuencia más relevante del gen de la protrombina. El producto de la amplificación es sometido a hibridación selectiva con oligonucleótidos alelo-específicos en microplacas. La secuencia es detectada mediante un anticuerpo que provoca color sobre un sustrato. En cada placa se utiliza control positivo y negativo. La placa se lleva a una lectura óptica en una longitud de onda de 450-630 nm.

Los reactivos empleados son de ViennaLab Labordiagnostika GmbH. Vienna-Austria. En la tabla 13 se recogen los valores de estas determinaciones.

Determinaciones	Valores de normalidad
Dimero-D	<250ng/ml
RPCA	> 2.7
RPCAVDEF	>2.0
Antitrombina	80% - 120%
Proteína C	70% - 140%
Proteína S	60% - 140%
Factor VII	60% - 120%
Factor XII	60% - 120%
Factor FvW	50% - 160%
FV Leiden	No portador
Gen II 20210 Protombina	No portador
Anticoagulante Lúpico	Negativo

Tabla 13. Valores de normalidad de proteínas de hemostasia en nuestro Hospital

Determinación de mediadores de respuesta inflamatoria

Las determinaciones se realizaron inicialmente en un Grupo Control. Se obtuvieron 30 muestras de voluntarios sanos (15 varones y 15 mujeres) procedentes del Banco de Sangre con edad media de 48 ± 6 años (32-61 años).

Mediadores inflamatorios:

- v **Citoquinas y moléculas de adhesión:** Se determinaron mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis (ELISA) y kits comerciales de R&D Systems (Minneapolis, Minn, USA). Los límites inferiores de detección fueron los siguientes:

Molécula de adhesión vascular tipo 1 :	0,4 pg/ml
IL-6, sR-IL6, e IL-8:	< 2 pg/ml
MCP-1 y MCSF	< 20 pg/ml

Concentración media de mediadores inflamatorios en controles sanos

œ Molécula de adhesión vascular tipo-1 (sVCAM-1).....	510±116 pg/ml (265-780)
œ Interleuquina (IL)-6	3,1±0,9 pg/ml (<2-4.6)
œ Receptor soluble de IL-6 (sR-IL-6):	3,7±1,4 pg/ml (<2-6.8)
œ IL-8	4,1±2,6 pg/ml (<2-7.3)
œ Proteína-1 quimioattractante de monocitos (MCP-1)	3,45±130 pg/ml (<20-360)
œ Factor Estimulante de colonias de macrófagos (MCSF).....	380±255 pg/ml (<20-670)

seis meses antes de la retirada del tratamiento anticoagulante con el fin de valorar la resolución o no de los trombos y por tanto la duración del tratamiento.

Los estudios fueron realizados en un equipo helicoidal simple (SOMATON PLUS 4 A, Siemens Medical Systems, Forchheim Germany) con un tiempo de corte de 0,75 seg. Se realizó una espiral desde el arco aórtico hasta el diafragma en dirección caudocraneal en apnea. El espesor de corte seleccionado fue de 3 mm , la velocidad de mesa de 4,5 mm/seg., y el "pitch" de 1,5, con un intervalo de reconstrucción de 1,5 mm. Los Kv y MAs se ajustaron según el peso del paciente. Los pacientes estuvieron con mascarilla de oxígeno durante toda la exploración para facilitar la apnea.

En todos los casos se utilizó contraste yodado no iónico por vía IV (Iohexol 300 mg I/ml), previa petición del consentimiento del paciente o de un familiar responsable, de acuerdo con el protocolo de consentimiento informado para contrastes yodados (anexo 1). La dosis media administrada fue de 125- 150 ml, dependiendo del peso del paciente, inyectados a 3 ml/ seg. con bomba de inyección a través de una de las venas periféricas de las extremidades superiores, con una aguja del calibre 22.

El tiempo de retardo utilizado fue determinado mediante el programa " CARE bolus " del SOMATON Plus 4, consistente en determinar la posición de mesa del cono de la pulmonar, mediante un corte con mínimo MAs y Kv programado sobre una vista preliminar del tórax del enfermo " scan view ". Se coloca una región de interés (ROI) encima del cono de la pulmonar y se programa que la espiral se lance cuando la pulmonar alcance un valor de 100 Unidades Hounsfield (U.H.) Esto nos permite evitar artefactos por mal relleno de las arterias pulmonares, al mismo tiempo que ha servido para valorar el tiempo de relleno de las arterias pulmonares y valorar si había variación en función de: si existía o no TEP, sexo, edad, EPOC y enfermedades cardiovasculares.

Las imágenes se evaluaron primeramente en la consola de trabajo, haciéndose reconstrucciones multiplanares en los casos necesarios para ayudar al diagnóstico. Se fotografiaron con una ventana de 500 UH y un centro de 50 UH para mediastino y con 1500 UH y -500 UH para parénquima.

Todos los estudios fueron valorados de forma independiente por dos radiólogos expertos en radiología torácica y con experiencia en la evaluación de angiografías pulmonares con TCH.

Criterios diagnósticos

Antes de comenzar el estudio fue necesario definir los criterios diagnósticos del TEP con TCH. El criterio diagnóstico para la presencia del TEP fue la identificación de un defecto de repleción intravascular central o excéntrico, con o sin oclusión de la luz arterial. Se valoró la falta de relleno de un territorio vascular, aunque no se visualizase el trombo.

El TEP lo clasificamos como: masivo (si estaban afectados más de 15 territorios vasculares), central (si estaban afectadas las arterias principales y lobares), periférico (si estaban afectadas las arterias segmentarias y / o subsegmentarias) y central y periférico (si se afectaban ambos territorios).

Los estudios los diagnosticamos de: a) positivos si se visualizaban los trombos, b) negativos, si la exploración se interpretaba como normal, c) no concluyente, cuando no se podían visualizar todos los territorios vasculares por la causa que fuera.

RECOGIDA DE DATOS

Se diseñó una tabla de recogida de datos (anexo 2 y 3) en la que quedan establecidos los diferentes apartados que componen el estudio:

Anexo 2 (hoja de datos de Medicina Interna):

Datos demográficos y de filiación del paciente

Sexo, edad y número de historia clínica.

Procedencia.

Motivo de la consulta y fecha de realización de la angiografía pulmonar con TCH.

Antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica venosa (TVP,TEP) y de otra naturaleza (autoinmune, neoplásica).

Antecedentes personales de enfermedad tromboembólica venosa (TVP, TEP) neoplasia, cardiopatía, neumopatía, enfermedad autoinmune y consumo de tabaco o alcohol.

Factores predisponentes de ETEV: Obesidad, neoplasia, inmovilización, patología traumatológica reciente, descompensación de patología médica asociada, tratamiento hormonal (anticoncepción, sustitutorio), puerperio, hipercoagulabilidad conocida, varices y portador de catéter venoso.

Datos clínicos:

- a) Síntomas: dolor torácico, tos, disnea, hemoptisis, palpitaciones, síncope, diaforesis, fiebre, cianosis, y palidez.
- b) Signos de exploración física: taquicardia, hipotensión, ingurgitación yugular, soplo cardíaco, refuerzo de 2º tono, taquipnea, hipoventilación, hipofonia, crepitantes pulmonares, roce pleural, edema, tromboflebitis superficial, TVP e isquemia.

Determinaciones analíticas: hemograma, bioquímica (creatinina, urea, bilirrubina, transaminasas, iones, glucemia, LDH) coagulación basal y gasometría.

Electrocardiograma de 12 derivaciones realizado en un electrocardiógrafo HEWLET PACKARD.

Anexo 3 (hoja de datos radiológicos)

Análisis de los 20 territorios vasculares analizados, rellenado de manera independiente por los dos evaluadores.

Hallazgos de la Rx de Tx.

Recogida de datos clínicos, edad y peso del paciente.

Observaciones: se registraron los problemas ocurridos durante la exploración relacionados con el contraste yodado.

SEGUIMIENTO EVOLUTIVO

Los pacientes con TEP confirmado por angiografía pulmonar-TCH realizaron seguimiento periódico en la consulta de enfermedad tromboembólica de nuestro servicio (S. Medicina Interna), con visitas programadas al mes y a los tres, seis, nueve y doce meses del diagnóstico. Posteriormente se realizaron visitas cada seis meses.

Los pacientes en los que el TEP no fue confirmado fueron valorados al mes y a los tres y seis meses mediante llamada telefónica, realizando anamnesis especialmente dirigida a la existencia de clínica sugestiva de TEP.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos se han procesado en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario La Paz con un ordenador Ei System, con procesador Pentium III, ejecutando el sistema operativo Microsoft Windows 2000.

Se preparó una base de datos específica para el estudio en el sistema ACCESS 97, con diferentes entradas de datos según los diferentes servicios implicados en el mismo. El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS 9.0 (SPSS Inc.).

La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media, mediana y desviación típica (mínimo, máximo) según la distribución de los mismos.

La asociación entre datos cualitativos se analizó mediante el test de la Chi-cuadrado o test exacto de Fisher.

En la comparación entre dos grupos de datos cuantitativos, se utilizó el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica. En aquellos casos en los que la distribución de los datos y/o el número de casos lo permitió se utilizó el test de la t-Student como prueba paramétrica.

Para datos cuantitativos, la comparación entre mas de dos grupos se realizó principalmente mediante el test de Kruskal-Wallis. Cuando la distribución de los datos y/o el número de casos lo ha permitido se ha utilizado un Análisis de la Varianza de un

factor. En ambos casos cuando se detectó una diferencia significativa entre todos los grupos, se aplicaron los correspondientes test "*post-hoc*" para mostrar diferencias entre pares de grupos.

La concordancia entre observadores en cuanto a resultados de la angiografía pulmonar, tanto globales como por territorios y arterias, se ha valorado mediante la estimación del índice Kappa de concordancia y su intervalo de confianza del 95%. El autor sugiere que valores de Kappa menores de 0,40 reflejan una concordancia pobre. Valores de Kappa entre 0,40 y 0,75 muestran una concordancia entre regular y buena. Valores de Kappa por encima de 0,75 indican una concordancia fuerte.

La correlación entre datos cuantitativos se analizó mediante un coeficiente de correlación de Spearman o de Pearson según las condiciones de los datos lo permitieran.

Se ha realizado un análisis de curva característica (curva ROC), para valorar el valor pronóstico de los parámetros inflamatorios y el dímero-D. La cuantificación del valor diagnóstico de cada parámetro se ha medido mediante el valor del Área Bajo la Curva (AUC). Se ha estimado el valor de dichas áreas así como el intervalo de confianza del 95%. Una forma general de obtención de puntos de corte para cada variable, fue por el criterio de " máxima (sensibilidad + especificidad) ". Para cada uno de ellos, se ha calculado el valor de Sensibilidad (S) y de Especificidad (E).

Para determinar factores pronósticos de TEP, de forma independiente, se realizó un Análisis de Regresión Logística Multivariante "por pasos". Se han introducido como variables candidatas aquellas que han mostrado en la comparación univariante algún grado de relación significativa y aquellas con interés epidemiológico a juicio del investigador aunque la asociación no fuera significativa (edad, sexo, etc. ..). Se ha cuantificado el grado de asociación mediante la razón de ventaja (ODD ratio: OR) y su intervalo de confianza del 95%.

Se realizó un análisis exploratorio mediante Árboles de Clasificación con las variables determinadas como predictoras en el modelo logístico así como con el dímero-D, como complemento no paramétrico al análisis de los datos.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales, y como valores significativos, aquellos con $p < 0.05$ (272).

IV RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Características demográficas, edad, sexo, peso y talla.

De los 218 pacientes con sospecha clínica de TEP incluidos en el estudio, el diagnóstico se confirmó por angiografía pulmonar por TCH en 96 pacientes.

La edad media, la distribución por sexos, el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC) para la población con sospecha clínica de TEP y para los grupos en los que el TEP fue o no confirmado figuran en Tabla 15. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Caracters. demográficas	Sospecha TEP n=218	TEP n=96	NO TEP n=122	Valor P
Edad	66,18 ±16,18	66,4 ±13,68	65,2 ±17,92	NS
Mujeres	119 (45,3%)	50 (52,1%)	69 (52,7%)	NS
Hombres	99 (54,7%)	46 (47,9%)	53 (43,3%)	NS
Peso	72,5 ±13,5	73,2 ±14,74	71,3 ±11,03	NS
Talla	1,62 ±0,09	1,63 ±0,08	1,61 ±0,10	NS
IMC	27,48 ±5,23	27,35 ±5,37	27,72 ±5,07	NS

Tabla 15. Características demográficas de la serie estudiada (media ±DE; sexo en %)

Procedencia

El 60,4% de los pacientes con TEP y el 70,9% de los no TEP, procedían de urgencias mientras que el 39,6% de los pacientes con TEP y 29,1% de los pacientes que no tenían TEP, estaban ingresados en distintos servicios del Hospital en el momento de la sospecha diagnóstica..

Antecedentes personales

Los antecedentes personales más relevantes figuran en la Tabla 16

Caracters. demográficas	Sospecha TEP		TEP		NO TEP		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Neoplasia	44	20,2	27	28,1	17	13,9	NS
Cardiopatía	69	27,5	26	27,1	34	27,9	NS
Neumopatía	53	24,3	22	22,9	31	25,4	NS
E. autoinmune	3	1,4	3	3,1	-	-	NS
Tabaquismo: <20cig/día	39	17,8	20	20,8	19	15,7	NS
>20cig/día	26	11,9	11	11,7	15	12,0	NS
C.alcohol: habitual	34	15,6	14	15,4	20	16,4	NS
esporádico	45	25,2	24	24,6	21	17,9	NS

Tabla 16. Antecedentes personales

Antecedentes de ETEV

Los antecedentes de ETEV figuran en la Tabla 17

Antecedentes ETEV	Sospecha TEP		TEP		NO TEP		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Familiares TVP	10	4,6	8	8,3	2	1,0	NS
TEP	2	0,9	2	2,1	-	-	NS
Personales TVP	36	16,5	19	19,8	17	13,9	NS
TEP	12	5,5	4	4,3	8	6,6	NS
TOTAL	60	46,9	33	25,8	27	21,1	NS

Tabla 17. Antecedentes familiares y personales de ETEV

Factores predisponentes

Los factores predisponentes se resumen en la Tabla 18. . La asociación con neoplasia resultó estadísticamente significativa ($p= 0,001$), y también la inmovilización ($p= 0,03$). El resto de los factores predisponentes fueron estadísticamente no significativos.

Caracters. demográficas	Sospecha TEP		TEP		NO TEP		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Cirugía.mayor (3 meses previos)	25	11,5	13	13,5	12	9,8	NS
Traumatismo	11	5,0	3	3,1	8	8,6	NS
Obesidad	34	15,6	19	19,8	15	12,3	NS
Neoplasia	30	13,8	20	20,8	10	8,2	0,01
Inmovilización	55	25,2	34	35,4	21	17,20	0,03
Anticonceptivos	6	2,8	4	4,2	2	1,6	NS
Puerperio	1	0,5	0	0,0	1	0,8	NS
Catéter venoso	1	0,5	1	1,0	0	0,0	NS
Flebitis superficial	30	13,8	18	18,8	12	9,8	0,074
ICC descompensada	11	5,0	6	6,3	5	4,1	NS
EPOC reagudizado	16	7,3	6	6,3	10	8,2	NS
ACVA	3	1,4	3	3,1	0	0,0	0,084
Tratamiento hormonal sustitutivo	1	0,5	1	1,0	0	0,0	NS
Otros	10	4,6	7	7,3	3	2,55	NS

Tabla 18. Prevalencia de los factores predisponentes en la población con sospecha de TEP y grupos TEP y NO TEP.

CLÍNICA

Sólo el dolor torácico y la disnea fueron estadísticamente significativos.

1. **Dolor torácico:** estaba presente en 69 (71,88%) pacientes del grupo TEP y en 73 (59,84%) pacientes del grupo no TEP ($p = 0,043$). La Tabla 19 muestra la distribución del dolor torácico en los dos grupos de pacientes.

Dolor torácico	Sospecha TEP		TEP		NO TEP		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Pleurítico	88	40,36	46	47,92	42	34,43	
Opresivo	35	16,05	14	14,58	21	17,21	
Inespecífico	19	8,71	9	9,38	10	8,2	
Total	142	65,12	69	71,88	73	59,84	0,043

Tabla 19. Frecuencia del dolor torácico en el conjunto total de pacientes y en los grupos con y sin TEP.

2. **Disnea:** la disnea estaba presente en 84 (87,5 %) pacientes del grupo TEP y en 82 (67,21%) del grupo no TEP ($p = 0,05$). La distribución de la disnea se muestra en la Tabla 20.

Disnea	Sospecha TEP		TEP		NO TEP		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
súbita	60	27,52%	27	34,12%	33	40,24%	
progresiva	106	48,62%	57	67,86%	49	59,76%	
total	166	76,14%	84	87,50%	82	67,21%	0,05

Tabla 20. Frecuencia de la disnea

3. La distribución de otros síntomas se detallan en la Tabla 21

Síntomas	Sospecha TEP		TEP		NO TEP		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Hemoptisis	12	5,5	8	8,3	4	3,3	NS
Tos	55	25,0	24	25,0	31	25,0	NS
Palpitaciones	17	7,8	10	10,4	7	5,7	NS
Síncope	13	6,0	6	6,3	7	5,7	NS
Diaforesis	39	17,9	20	20,8	19	15,6	NS

Tabla 21. Distribución de síntomas en la población estudiada

Signos Generales

La palidez, cianosis, fiebre y otros no fueron estadísticamente significativos. Los datos se expresan en la Tabla 22

Signos generales	Sospecha TEP		TEP		NO TEP		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Palidez	20	8,2	12	12,5	8	6,6	NS
Cianosis	17	7,8	7	7,3	10	8,2	NS
Fiebre	22	13,7	14	18,2	8	9,5	NS

Tabla 22. Distribución de los signos generales en los dos grupos de población.

Signos Cardiológicos

Estaban presentes en 77 (35,3%) de los pacientes con sospecha clínica de TEP 40 (41,7%) pacientes del grupo TEP, frente a 37 (30,3%) del grupo no TEP ($p = 0,089$). El signo más frecuente fue la taquicardia ($p = 0,084$). La Tabla 23 muestra la distribución de los signos cardiológicos en los dos grupos de pacientes.

Signos cardiológicos	Sospecha TEP		TEP		NO TEP		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Taquicardia	74	33,9	39	40,6	35	28,7	0,084
Soplo	2	0,9	1	1,1	1	0,8	NS
Hipotensión	12	5,5	5	5,2	7	5,7	NS
Ingurgitación yugular	6	2,8	4	4,2	2	1,6	NS
Incremento de R2	3	1,4	2	2,1	1	0,8	NS
Shock	0	0,0	0	0,0	0	0,0	NS

Tabla 23. Signos cardiológicos en los dos grupos de población

Signos Pulmonares

Se observaron en 112 (51,4%) de los pacientes con sospecha clínica de TEP, 56 (58,3%) pacientes del grupo TEP y en 56 (45,9%) del grupo no TEP, ($p = 0,077$). El signo más frecuente fue la presencia de crepitantes ($p = 0,084$). La Tabla 24 muestra la distribución de los signos pulmonares en los dos grupos de pacientes.

Signos pulmonares	Sospecha TEP		TEP		NO TEP		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Taquipnea	52	23,9	25	26,0	27	22,1	NS
Hipoventilación	62	28,4	32	33,3	30	24,6	NS
Disminución de vibraciones	1	0,5	0	0,0	1	0,8	NS
Crepitantes	53	24,3	29	30,2	24	19,7	0,081
Roce	0	0,0	0	0,0	0	0,0	NS

Tabla 24. Distribución de los signos pulmonares en los dos grupos.

Alteraciones ECG	Sospecha TEP		TEP		NO TEP		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Taquicardia	59	27,1	39	40,6	20	16,4	< 0,001
S1Q3T3	18	8,3	15	15,6	3	2,5	0,001
Sobrecarga dcha.	56	25,7	34	35,4	22	18,0	0,005
Arritmia	19	8,7	10	10,4	9	7,4	NS
Bloqueo AV	4	1,8	2	2,1	2	1,6	NS
Eje izquierdo	32	14,7	19	19,8	13	10,7	NS
Disminución voltaje	3	1,4	2	2,1	1	0,8	NS
Hipertrofia VD	1	0,5	1	1,0	0	0,0	NS
S1S2S3	3	1,4	3	3,1	0	0,0	NS
Descenso de ST	4	1,8	2	2,1	2	1,6	NS
T invertida V 4-6	11	5,0	6	6,3	5	4,1	NS
T invertida difusa	6	2,8	3	3,1	3	2,5	NS
Pseudo infarto	0	0,0	0	0,0	0	0,0	NS

Tabla 26. Alteraciones del ECG en los dos grupos de población.

Gasometría arterial basal

Los datos se expresan en la Tabla 27. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de población.

Gasometría	Nº de pacientes						Valor P
	TEP			NO TEP			
PH	7,43 ±	0,06	(7,0 - 7,4)	7,44 ±	0,06	(7,20 - 7,40)	NS
PO2	70,68 ±	25,53	(40,0 - 205,0)	73,44 ±	20,47	(36,5 - 144)	NS
PCO2	34,92 ±	10,92	(15,4 - 86,8)	36,16 ±	8,63	(19,9 - 88)	NS
Bicarbonato	22,89 ±	4,19	(14,0 - 40,7)	23,69 ±	3,84	(4,6 - 35,3)	0,04

Tabla 27. Gasometría en los dos grupos de población.

Clasificación de los pacientes según los criterios de estratificación del grado de sospecha de Wells (Tabla 9)

Se clasificaron los pacientes según los criterios de estratificación de Wells, y encontramos que aumenta linealmente el porcentaje de pacientes con TEP al ir aumentando el grado de sospecha ($p < 0,001$) (Tabla 28)

Grados de sospecha clínica	Nº de pacientes				Total
	TEP		NO TEP		
	n	%	n	%	
Baja	13	18,3	58	81,7	71
Intermedia	70	53,8	60	46,2	130
Alta	13	76,5	4	23,5	17

Tabla 28. Clasificación clínica de los pacientes según los criterios de Wells.

HEMOSTASIA

Los parámetros de hemostasia basal, actividad de protombina y tiempo parcial de tromboplastina activada fueron similares y dentro de límites normales en los dos grupos de población. Se objetivó un incremento de fibrinógeno en ambos grupos, siendo mayor en el grupo TEP ($571,75 \pm 164,09$ mg/dl) que en el no TEP ($535,37 \pm 76$ mg/dl) ($p = 0,040$).

Los resultados de las diferentes proteínas de la hemostasia medidas en el grupo TEP y en el no TEP se muestran en la Tabla 29. Los valores del F XII fueron inferiores en el grupo TEP frente al no TEP ($98,45 \pm 34,37$ versus $113,87 \pm 40,17$) ($p = 0,007$). Los niveles de FvW y de RPCA mostraron también tendencia a ser menores en el grupo TEP, aunque no alcanzaron significación estadística ($p = 0,09$ y $0,081$ respectivamente). El resto de los factores fueron similares en ambos grupos.

Proteínas	Nº de pacientes		Valor de p
	TEP	NO TEP	
F VII	95,37±28,63 (60-187)	95,94±25,40 (26-185)	NS
FvW	252,93±126,78 (60-600)	295,76±149,54 (76- 600)	0,09
F XII	98,45±34,37 (49-500)	113,87±40,17 (60-244)	0,007
AT	98,22±15,73 (57-162)	98,62±15,60 (58-144)	NS
Prot C	99,13±25,17 (61-196)	104,18±30,67 (3-183)	NS
Prot S	106,15±38,10 (16-209)	113,25±35,45 (53-249)	NS
RPCA	2,60±0,63 (1,31-4,29)	2,72±0,73 (1,68-6,10)	0,08
RPCA-V def	2,40±0,34 (1,45-3,15)	6,99±35,72 (1,59-286,0)	NS

Tabla 29. Valores de las proteínas de la hemostasia estudiadas (media±DE, IC 95%)

Los resultados fuera de la normalidad de estas proteínas se muestran en la Tabla 30. Ninguno de ellos fue estadísticamente significativo. El F XII fue patológico tan solo en 3 (3,6%) pacientes del grupo TEP ($p=0,075$). En el análisis por subgrupos en función de la manifestación de ETEV (existencia o no de TEP y/o TEP+TVP) tan solo el F XII fue más bajo en los que existía alguna manifestación de trombosis ($p=0,025$). No se objetivó relación entre los niveles o anormalidad de las proteínas de hemostasia con la edad o el sexo ni con la presencia de neoplasia.

Cuando se analizaron estas proteínas dentro del grupo TEP en función de la gravedad clínica de presentación (hipotensión y/o shock) e hipoxemia $pO_2 < 80$ mmHg) no se objetivaron diferencias significativas. Los pacientes con hipoxemia grave ($pO_2 < 60$ mmHg) mostraron valores de proteína C más bajos ($92,86 \pm 27,89$ versus $101,83 \pm 24,73$) ($p=0,047$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la extensión radiológica del TEP, aunque el FvW tiende a estar más elevado en los pacientes con TEP masivo ($294,55 \pm 131,68$ versus $242,17 \pm 124,88$) ($p=0,061$).

Proteínas y factores	Nº de pacientes				Valor de p
	TEP(n=84)		NO TEP(n=111)		
	n	%	n	%	
F VII	8	9,5	14	12,6	NS
FvW	-	0,0	-	0,0	-
F XII	3	3,6	-	0,0	0,075
AT III	5	5,9	8	7,2	NS
Prot C	2	2,4	2	5,4	NS
Prot S	2	2,4	2	1,8	NS
RPCA	45	53,6	45	40,5	NS
RPCA-V	6 (n=59)	10,2	3 (n=63)	4,8	NS
F V Leiden	5 (n=88)	5,7	4 (n=106)	0,0	NS
G II 20210	5 (n=88)	5,7	4 (n=106)	1,6	NS
A. Lúpico	5 (n=88)	5,7	4 (n=106)	4,1	NS

Tabla 30. Prevalencia de resultados patológicos de hemostasia y de defectos genéticos trombofílicos

Ninguno de los factores mostró relación con la evolución radiológica. El FvW fue más elevado ($271,64 \pm 102,49$ versus $220,95 \pm 98,8$) ($p = 0,095$) y el F XII más bajo ($95 \pm 51,62$ vs $104,72 \pm 32,31$) ($p = 0,071$) en aquellos pacientes en los que los trombos persistían a los 6 meses. No se evidenció ninguna relación entre los valores de hemostasia y la mortalidad.

Dimero-D

Los valores de dímero-D fueron significativamente mayores en los pacientes con TEP que en los no TEP ($2042,57 \pm 1770,33$ ng/ml vs $1094,03 \pm 1243,75$ ng/ml) ($p < 0,001$). Cuatro (5,0%) pacientes del grupo TEP y 22 (20,8%) del grupo no TEP tuvieron valores normales de dímero-D ($p = 0,004$).

Analizando los valores de dímero-D según la afectación vascular pulmonar, encontramos que cuando había trombos en el territorio de las arterias principales el dímero-D estaba elevado (mediana = 1962 ng/ml, $p = 0,017$), igual que en el territorio lobar (mediana = 1990 ng/ml, $p = 0,001$) y en el territorio segmentario (mediana = 1654 ng/ml, $p = 0,031$); mientras que cuando se afectaba solo el territorio subsegmentario,

no existían cifras de dímero-D estadísticamente significativas. El valor del área bajo la curva ROC (AUC) fue de 0,699 (IC: 0,624-0,774, ES: 0,38). El punto de corte para la máxima sensibilidad y especificidad está en 1029 (S: 59%, E: 70%). Para lograr una sensibilidad del 95% el punto de corte coincidiría con el límite de la normalidad, teniendo por tanto una especificidad muy pobre (250, S:95%,E:20.8%). Se realizaron diferentes puntos de corte para determinar el de valor diagnóstico superior. (Tabla 31)

Valor dímero-D	Sensibilidad	Especificidad
250	0,95	0,208
500	0,838	0,425
1000	0,588	0,670
1029	0,588	0,698
1500	0,500	0,792
2000	0,413	0,820
3000	0,238	0,896
4000	0,125	0,953
5000	0,100	0,991

Tabla 31. Puntos de corte estudiados del dímero-D (ng/ml)

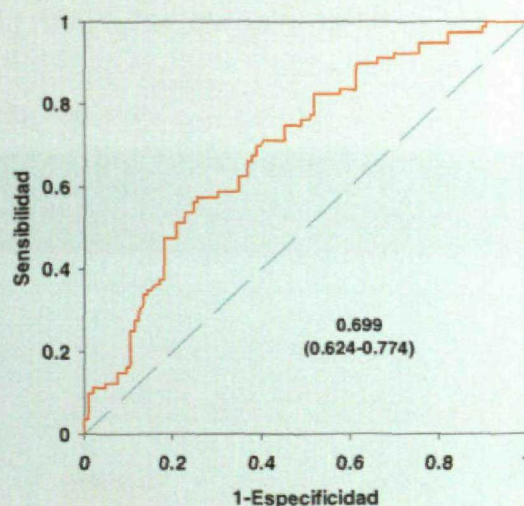


Gráfico 2. Dímero-D TEP vs no TEP

Se realizó un análisis del dímero-D clasificando a los pacientes en subgrupos según la existencia o no de TEP y/o TVP. El diagnóstico de TVP se basó en el estudio mediante eco-doppler de los miembros inferiores y en su defecto en la existencia o no de signos clínicos de TVP. (Tabla 32)

	Subgrupos	Eco Doppler	Signos clínicos de TVP	n
TEP	A (n= 50) (TEP)	Normal	Negativos	18
		No realizado	Negativos	32
	B (n= 29) (TEP/TVP)	Positivo	Negativos	21
		Positivo	Positivos	8
No TEP	C (n=6) (TVP)	Positivo	Negativos	5
		Positivo	Positivos	1
	D (n=101) (noTEP/noTVP)	Normal	Negativos	10
		No realizado	Negativos	91

Tabla 32. Clasificación de la población de estudio según ETEV .

El dímero-D fue normal en 4 (9,3%) pacientes del grupo A y en 22 (23,2%) del grupo D ($p= 0,007$). Ningún paciente con TVP (B y C) tuvo el dímero -D normal. En el estudio comparativo se observaron diferencias significativas entre los grupos A,B versus D ($p< 0,05$). El grupo C se desestimó dado el escaso número de pacientes. El estudio de las diferentes curvas ROC mostró un área bajo la curva mayor en los pacientes del grupo B (AUC 0,734, IC: 0,636-0,832) que del A (AUC 0,683, IC: 0,588-0,778).

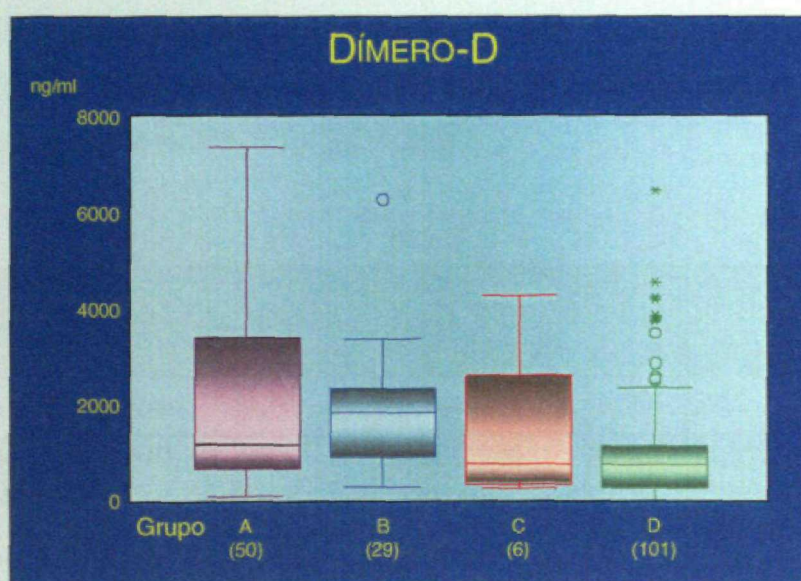


Gráfico 3. Valores de dímero-D por subgrupos de ETEV

Cuando se analizó el dímero-D dentro del grupo TEP, con respecto a criterios de gravedad clínica no se observaron diferencias significativas. Los pacientes con hipoxia ($pO_2 < 80$) mostraron niveles más altos de dímero-D (2.147 ± 1728 ng/ml versus $1332,94 \pm 1092,28$ ng/ml) ($p = 0,066$).

Los pacientes con TEP masivo tenían niveles más altos de dímero-D ($2.521,83 \pm 1611,33$ ng/ml vs $1725,45 \pm 1629,38$ ng/ml) ($p = 0,038$). No se observaron diferencias entre los pacientes en los que los trombos persistían a los 6 meses y en aquellos en los que se resolvieron ($2041,67 \pm 1748,96$ ng/ml vs $1594,51 \pm 1262,44$ ng/ml) ($p = 0,59$), ni entre los que fallecieron o no ($2817,75 \pm 2335,13$ ng/ml vs $1828,03 \pm 1517,73$ ng/ml) ($p = 0,216$).

Posteriormente se realizó un segundo análisis comparando los pacientes del grupo TEP con los pacientes del grupo no TEP y diagnóstico final de proceso pulmonar ($n = 38$) o cardiológico ($n = 28$). El área bajo la curva ROC en los pacientes TEP versus no TEP- enfermedad pulmonar fue significativamente mayor que la obtenida en la comparación de grupos TEP y no TEP en general, mientras que en el caso de pacientes con TEP versus no TEP -enfermedad cardiológica fue menor y cercana a 0,5. (Tabla 33). El punto de corte con mayor sensibilidad (95%) fue para el grupo TEP vs no TEP en relación con TEP vs no TEP con enfermedad pulmonar de (250, S: 0,95, E: 0,208 vs 239, S: 0,95, E: 0,286)

Grupos	AUC	ES	IC 95%	PC	S	E
TEP vs no TEP	0,699	0,38	0,624-0,774	1029	59%	69,8%
TEP vs no TEP con enf.pulmonar	0,810	0,61	0,691-0,926	843,5	71,3%	85,0%
TEP vs no TEP con enf.cardiaca	0,580	0,068	0,446-0,713			

Tabla 33. Resultados curvas ROC grupos TEP/ no TEP con enf. pulmonar y cardiológica.

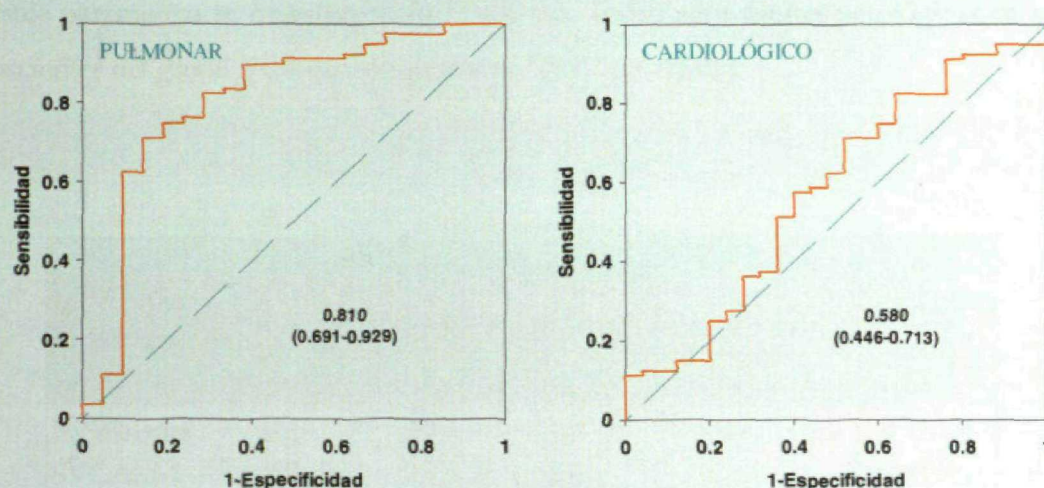


Gráfico 4. D-D TEP vs noTEP con diagnóstico de enf. pulmonar y cardiaca

Los valores de dímero-D dentro del grupo TEP no mostraron diferencias en función de la edad o el sexo de los pacientes ni de la presencia de neoplasia ($2027,87 \pm 1414,50$ ng/ml vs $1917,49 \pm 1707,68$ ng/ml) ($p=0,35$).

MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA

Los resultados de los marcadores que reflejan respuesta inflamatoria sistémica se reflejan en la Tabla 34.

Marcadores inflamatorios	Nº de pacientes		Valor de P
	TEP	NO TEP	
E-Selectina	$483,26 \pm 84,94$ (270-650)	$414,83 \pm 66,11$ (250-630)	$< 0,001$
SVCAM-1	$694,05 \pm 88,33$ (470-820)	$557,04 \pm 78,92$ (430-780)	$< 0,001$
IL-6	$11,10 \pm 2,66$ (3,70-15,70)	$7,10 \pm 1,66$ (3,50-12,10)	$< 0,001$
SIL-6-R	$850,90 \pm 230,64$ (280-1280)	$491,75 \pm 180,11$ (190-980)	$< 0,001$
IL-8	$11,26 \pm 5,63$ (5,10-31,10)	$5,65 \pm 1,43$ (3,10-10,40)	$< 0,001$
MCP-1	$582,95 \pm 151,11$ (210-1070)	$349,58 \pm 93,21$ (120-580)	$< 0,001$
MCSF	$761,37 \pm 156,71$ (420-1350)	$485,25 \pm 133,32$ (160-740)	$< 0,001$

Tabla 34. Valores de marcadores inflamatorios (pg/ml) (media, DE, IC 95%)

Los valores de todos los marcadores fueron superiores en los pacientes del grupo TEP frente al grupo no TEP. Los resultados fuera del rango seleccionado de

estos parámetros se muestran en la Tabla 35. Todos ellos fueron patológicos en más pacientes del grupo TEP que del grupo no TEP ($p < 0,001$).

Marcadores inflamatorios	Nº de pacientes				Valor de p
	TEP(n=95)		NO TEP(n= 120)		
	n	%	n	%	
E-Selectina	45	47,4	10	8,3	< 0,001
SVCAM-1	67	70,5	14	11,7	< 0,001
IL-6	76	80,0	11	9,2	< 0,001
SIL-6-R	60	63,8	10	8,3	< 0,001
IL-8	66	69,5	11	9,2	< 0,001
MCP-1	77	81,1	13	10,8	< 0,001
MCSF	75	78,9	12	10,0	< 0,001

Tabla 35. Prevalencia de resultados patológicos de los marcadores de respuesta inflamatoria.

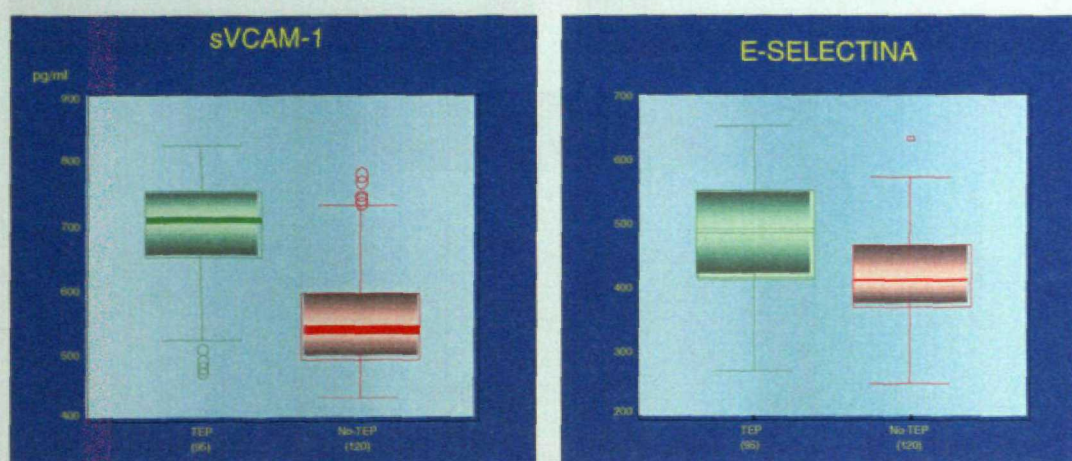


Gráfico 5. Marcadores de respuesta inflamatoria grupos TEP y no TEP

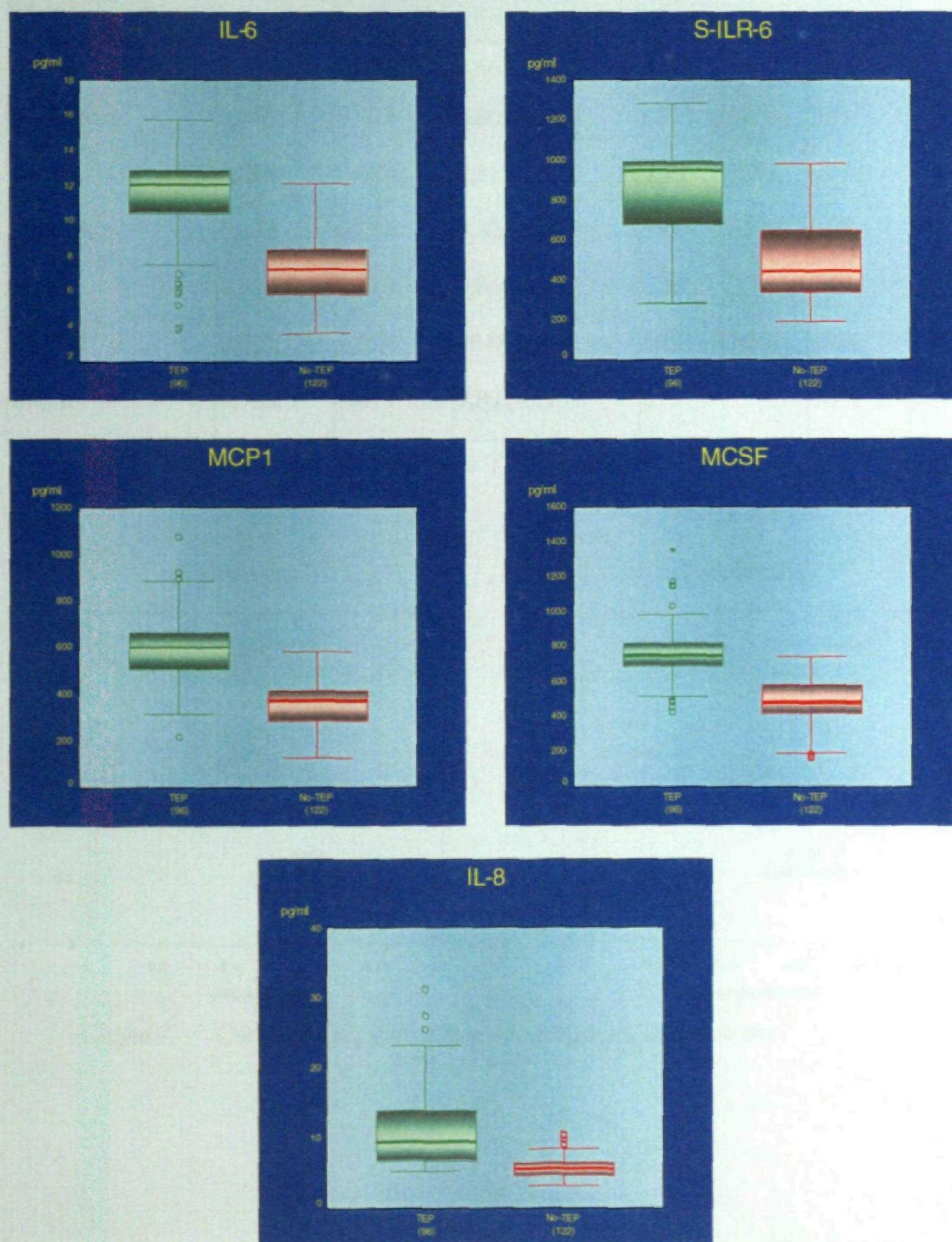


Gráfico 6. Marcadores de respuesta inflamatoria en las dos poblaciones

El análisis del área bajo la curva ROC mostró que todos los marcadores detectaban el TEP (Tabla 36)

Marcadores	AUC	ES	IC 95%	PC	S	E
E-Selectina	0,736	0,035	0,667-0,805	487,5	54%	89%
sVCAM-1	0,855	0,027	0,801-0,908	625	81%	58%
IL-6	0,869	0,029	0,812-0,925	9,9	78%	97%
sIL-6-R	0,873	0,024	0,825-0,920	785	63%	95%
IL-8	0,904	0,019	0,866-0,942	6,35	86%	76%
MCP-1	0,895	0,024	0,848-0,942	505	76%	98%
MCSF	0,925	0,017	0,891-0,959	675	79%	90%

Tabla 36. Resultados curvas ROC grupos TEP / no TEP.

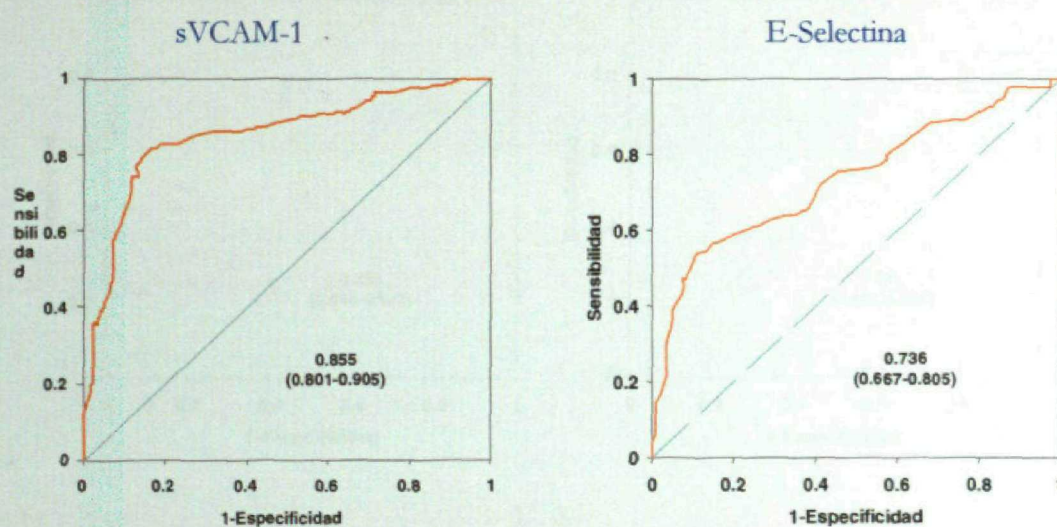


Gráfico 7. Curvas ROC, marcadores de respuesta inflamatoria

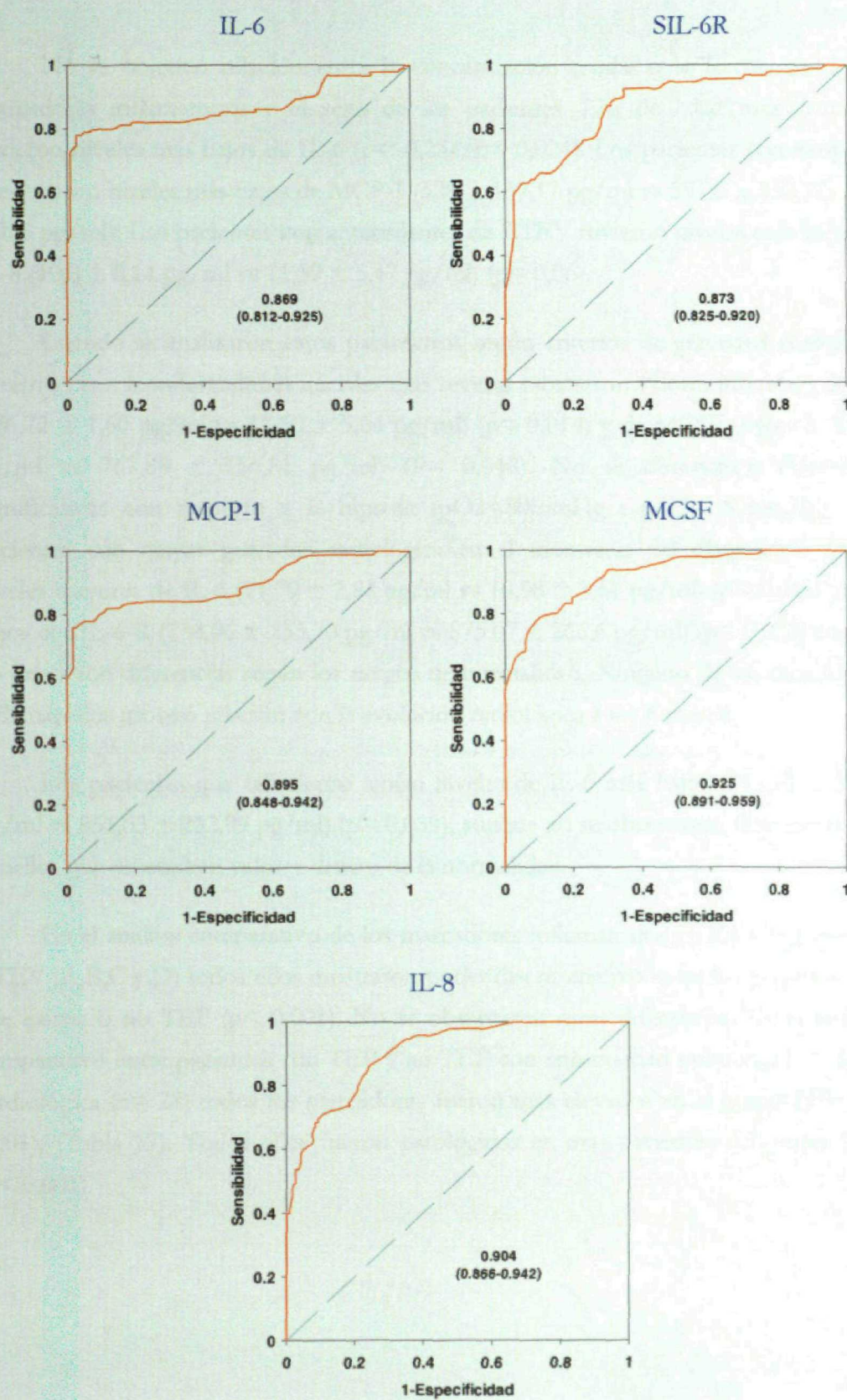


Gráfico 8. Curvas ROC, marcadores de respuesta inflamatoria

No se objetivó relación entre la concentración media o la frecuencia de los marcadores inflamatorios y el sexo de los pacientes. Los de edad más avanzada tuvieron niveles más bajos de IL-6 ($r = -0,234$; $p = 0,024$). Los pacientes con neoplasia presentaron niveles más bajos de MCP-1 ($528 \pm 137,17$ pg/ml vs $597,6 \pm 152,12$) ($p = 0,025$ pg/ml). Los pacientes con antecedentes de ETEV tuvieron niveles más bajos de IL-8 ($10,0 \pm 6,14$ pg/ml vs $11,59 \pm 5,47$ pg/ml) ($p = 0,06$).

Cuando se analizaron estos parámetros según criterios de gravedad clínica, los pacientes con manifestaciones iniciales más severas mostraron valores inferiores de IL-8 ($6,72 \pm 1,60$ pg/ml vs $11,50 \pm 5,66$ pg/ml) ($p = 0,014$) y de MCSF ($646,0 \pm 111,7$ pg/ml vs $767,80 \pm 156,81$ pg/ml) ($P = 0,048$). No se observaron diferencias significativas con respecto a la hipoxia ($pO_2 < 80$ mmHg ; $pO_2 < 60$ mmHg). Los pacientes con mayor gravedad radiológica en el momento del diagnóstico tenían niveles mayores de IL-6 ($11,79 \pm 2,83$ pg/ml vs $10,98 \pm 2,61$ pg/ml) ($p = 0,045$) y más bajos de sIL-6-R ($758,06 \pm 233,70$ pg/ml vs $875,07 \pm 266,6$ pg/ml) ($p = 0,028$) aunque no existieron diferencias según los rangos de normalidad. Ninguno de los marcadores inflamatorios mostró relación con la evolución radiológica a los 6 meses.

Los pacientes que fallecieron tenían niveles de IL-6 más bajos ($816,15 \pm 217,0$ pg/ml vs $851,63 \pm 232,99$ pg/ml) ($p = 0,039$), aunque no se observaron diferencias con aquellos que mostraban valores dentro de la normalidad.

En el análisis comparativo de los marcadores inflamatorios en los subgrupos de ETEV (A,B,C y D) todos ellos mostraron poder discriminativo entre los grupos en los que existía o no TEP ($p < 0,001$). No se observaron otras diferencias. En el análisis comparativo entre pacientes con TEP y no TEP con enfermedad pulmonar ($n = 38$) o cardiológica ($n = 28$) todos los marcadores fueron más elevados en el grupo TEP ($p < 0,001$). (Tabla 37). Todos ellos fueron patológicos en más pacientes del grupo TEP ($P < 0,001$).

Marcadores inflamatorios	TEP		No TEP (e. cardiológica)		No TEP (e. pulmonar)		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
E-Selectina	45	47,4	3	10,7	3	7,9	< 0,001
VCAM	67	70,5	4	14,3	3	7,9	< 0,001
IL-6	76	80,0	4	14,3	4	5,3	< 0,001
SIL-6-R	60	63,8	7	25,0	2	25,0	< 0,001
IL-8	66	69,5	2	7,1	3	7,9	< 0,001
MCP-1	77	81,1	5	17,9	2	5,3	< 0,001
MCSF	75	78,9	6	21,4	2	5,3	< 0,001

Tabla 37. Valores patológicos de los marcadores inflamatorios por grupos.

El análisis del área bajo la curva ROC mostró que todos los marcadores tenían poder discriminativo entre los pacientes con TEP y los pacientes sin TEP con diagnóstico final de enfermedad pulmonar o cardiológica. (Gráfico 9 y Gráfico 10)

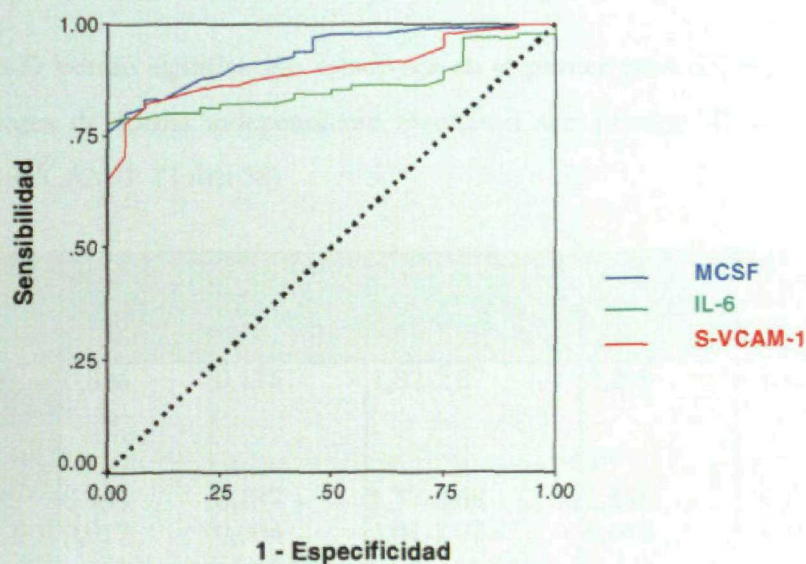


Gráfico 9. Marcadores inflamatorios TEP vs no TEP con enf. pulmonar

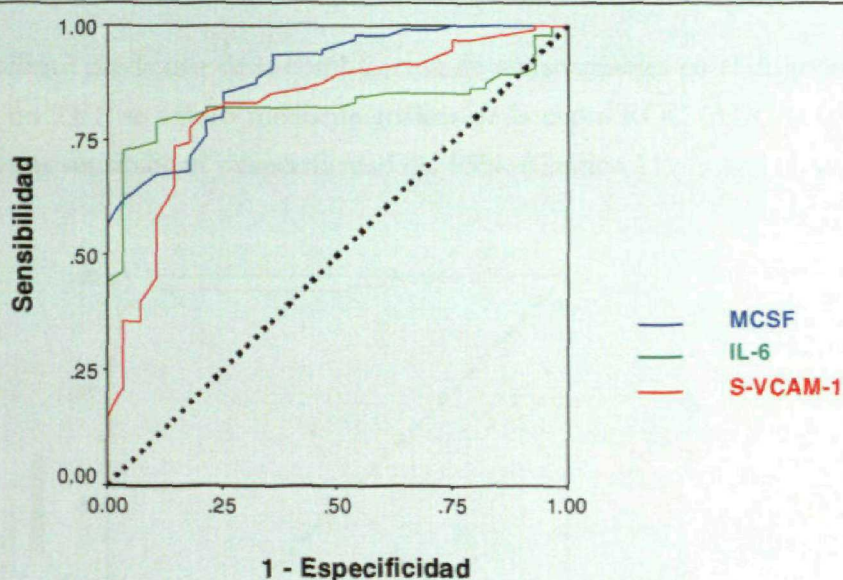


Gráfico 10. Marcadores inflamatorios TEP vs no TEP con enf. cardíaca

Por último se realizó un análisis de regresión logística multivariante “por pasos”. Las variables candidatas estudiadas fueron: la edad, el sexo, antecedente de neoplasia o ETEV, datos clínicos (disnea, dolor torácico, alteraciones de MMII), alteraciones del ECG más relevantes (taquicardia, S1Q3T3 y signos de sobrecarga derecha), la hipoxia, FvW, dímero-D y todos los marcadores inflamatorios.

El dímero-D perdió significación estadística en el primer paso del estudio. Los mejores predictores de forma independiente resultaron ser: primero IL-6, segundo MCSF y tercero sVCAM-1 (Tabla 38)

	B	E.S	I.C 95%	O.R	Valor de p
Paso 1° IL-6	0,826	0,116	1,82-2,87	2,285	< 0,001
Paso 2° IL-6	0,935	0,187	1,77-3,68	2,548	< 0,001
MCSF	0,017	0,004	1,01-1,02	1,018	< 0,001
Paso 3° IL-6	1,069	0,268	1,72-4,93	2,912	< 0,001
MCSF	0,014	0,004	1,006-1,02	1,014	<0,001
sVCAM-1	0,021	0,007	1,007-1,035	1,021	0,003

Tabla 38. Resultados del estudio de regresión logística multivariante.

La probabilidad predictiva de la combinación de estas variables en el diagnóstico del TEP versus no TEP se valoró mediante análisis de la curva ROC (AUC = 0,973, PC= 0,496) con una sensibilidad y especificidad del 95%. (Gráfico 11)

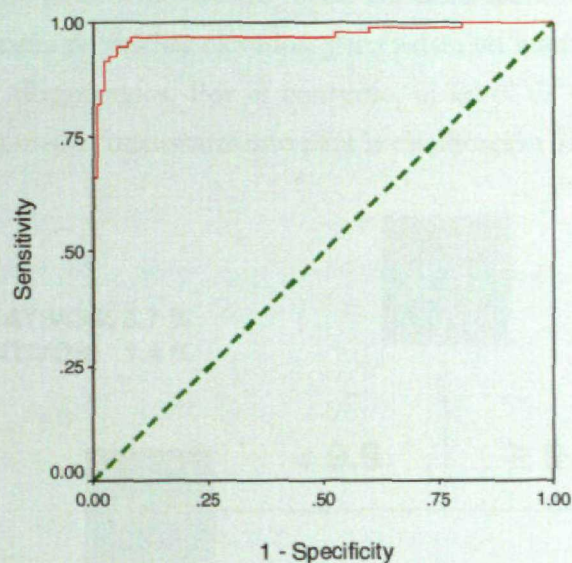


Gráfico 11. Combinación IL-6, MCSF y sVCAM-1 en TEP vs no TEP.

Si en el análisis de regresión se obligaba a mantener las variables candidatas clínicas de dolor y disnea se lograba un 95% de diagnósticos correctos (Tabla 39)

Clasificación de TEP (n=218)	Disnea, dolor, IL-6, MCSF, sVCAM		Disnea, dolor IL-6, MCSF		IL-6, MCSF	
	n	%	n	%	n	%
Falsos negativos	5	4,1%	8	3,7%	8	3,7%
Falsos Positivos	6	4,9%	3	1,4%	3	1,4%
TOTAL	11	9,0%	11	5,1%	11	5,1%

Tabla 39. Porcentaje de clasificación errónea según combinación de diversas variables.

Se realizó un análisis exploratorio mediante árboles de clasificación con las variables determinadas como predictoras en el modelo logístico, así como con el dímero-D.

El árbol del dímero-D mostró buen funcionamiento en los niveles bajos y adecuado por encima de valores elevados, pero existe un intervalo amplio en el que se entremezclan los diagnósticos. Por el contrario, el árbol de clasificación con IL-6 y MCSF mostró un mejor funcionamiento para la clasificación diagnóstica. (Gráfico 12)

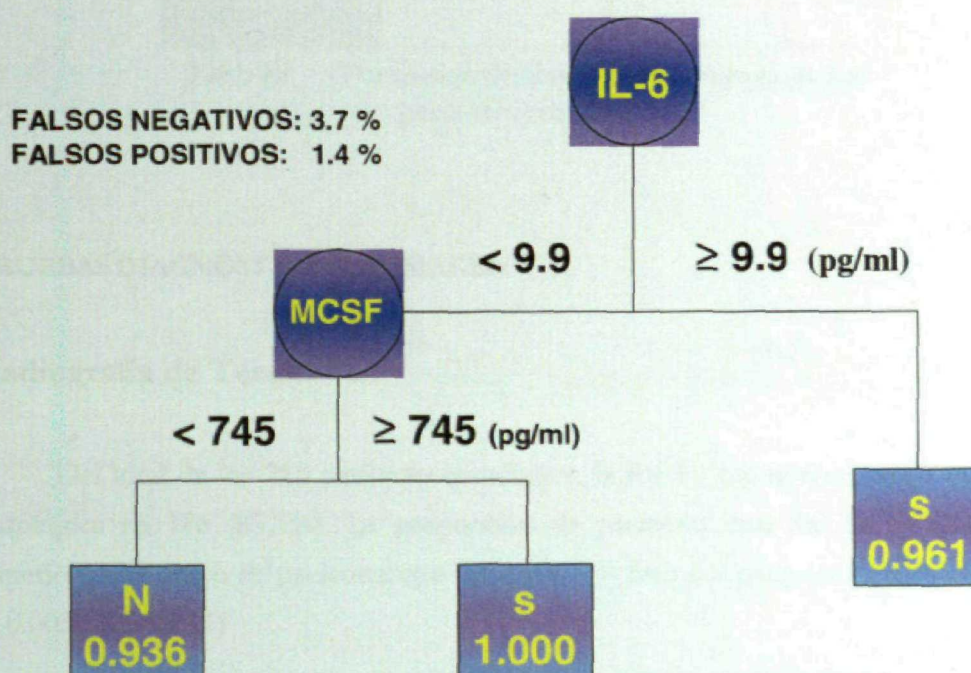


Gráfico 12. Árbol de clasificación diagnóstica según parámetros inflamatorios

Utilizando estos parámetros el porcentaje de clasificación errónea se especifica en la Tabla 40.

Clasificación de TEP (n=185)	IL6, MCSF		Dímero-D	
	n	%	n	%
Falsos negativos	7	3,8%	13	7,0%
Falsos positivos	3	1,6%	33	17,8%
Total	10	5,4%	46	24,8%

Tabla 40. Porcentaje de clasificación errónea de los pacientes con TEP.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE IMAGEN

Radiografía de Tórax

Del total de los 218 pacientes estudiados, la Rx Tx fue normal en 32 (14,7%) y patológica en 186 (85,3%). La proporción de pacientes con Rx Tx patológica fue superior en el grupo de pacientes con TEP (91,7%) frente al grupo no TEP (79,5%), ($p = 0.005$). (Tabla 41)

Rx Tórax	Sospecha TEP		TEP		NO TEP	
	n	%	n	%	n	%
Normal	32	14,7	8	8,3	25	20,5
Patológica	186	85,3	88	91,7	97	79,5
Total	218	100,0	96	100,0	122	100,0

Tabla 41. Resultados de la Rx de tórax en los diferentes grupos de estudio.

Los hallazgos patológicos encontrados se describen en el (Gráfico 13). El único hallazgo significativo estadísticamente fue la “ joroba de Hampton versus consolidación parenquimatosa en la base ” ($p < 0.001$), apareciendo en 17 (19,1%) pacientes del grupo TEP y en solo 3 (2,8%) del grupo no TEP (Figura 10).

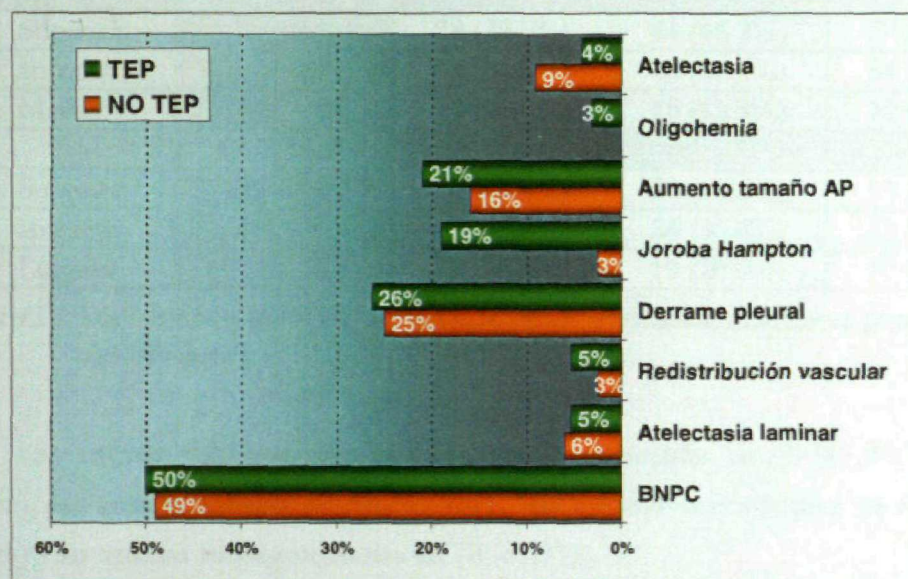


Gráfico 13. Hallazgos de la Rx de Tx en los dos grupos

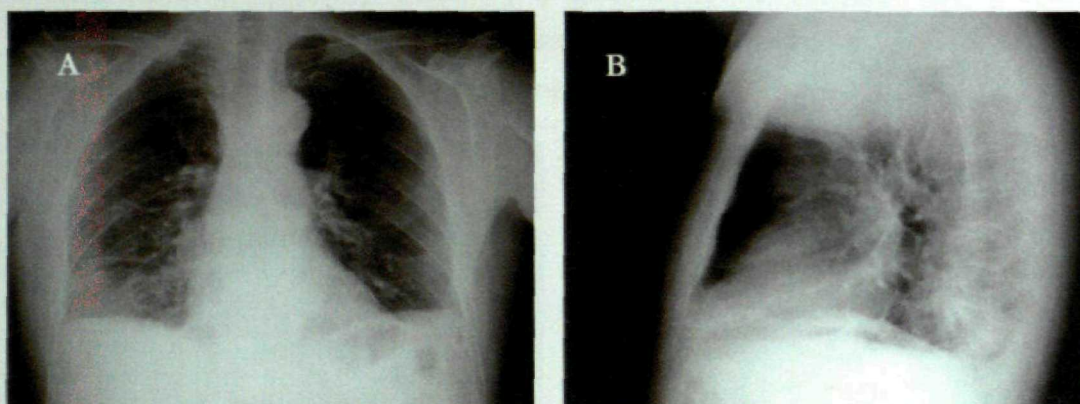


Figura 10. TEP Agudo con infarto pulmonar. A) Radiografía PA de Tórax con consolidación parenquimatosa de morfología triangular en LID; B) Radiografía Lateral que confirma la localización posterior de la consolidación así como su morfología triangular "Imagen de Joroba de Hampton"

Angiografía Pulmonar con TCH

La angiografía pulmonar con TCH resultó normal en 122 (55,9%) pacientes, y positiva en 96 (44,1%) pacientes, para el primer observador, siendo el criterio de este el que se tuvo en cuenta desde el punto de vista clínico para el diagnóstico. La distribución del TEP por territorios vasculares, para el primer observador se muestra en la Tabla 42.

		Principal	Lobar	Segmentaria	Subsegmentaria
Derecha		34 (36.2%)			
	Superior		28 (29.5%)	44 (46.3%)	28 (29.5%)
	Inferior		48 (50.5%)	63 (66.3%)	54 (56.8%)
	Medio		19 (20.0%)	15 (15.8%)	12 (12.6%)
Izquierda		32 (34.0%)			
	Superior		28 (29.5%)	30 (31.6%)	33 (43.7%)
	Inferior		43 (45.3%)	54 (56.8%)	35 (36.8%)
	Língula		22 (23.2%)	19 (20.0%)	10 (10.5%)

Tabla 42. Distribución del TEP en los diferentes territorios vasculares para el primer observador.

Las arterias pulmonares principales estaban afectadas en 46 (47,9%) pacientes (figura), las arterias lobares en 65 (67,7%), las arterias segmentarias en 85 (88,5%) (figura) y las arterias subsegmentarias en 78 (81,3%).

De los 96 pacientes, 18 (18,9%) tenían TEP masivo, 1 (1,1%) TEP central solo, 50 (52,6%) TEP central y periférico (Figura 11) y 27 (27,4%) TEP periférico únicamente. Solo 9 (9,5%) tenían TEP subsegmentario aislado y 17 (17,9%) tenían afectados otros territorios pero no el subsegmentario.

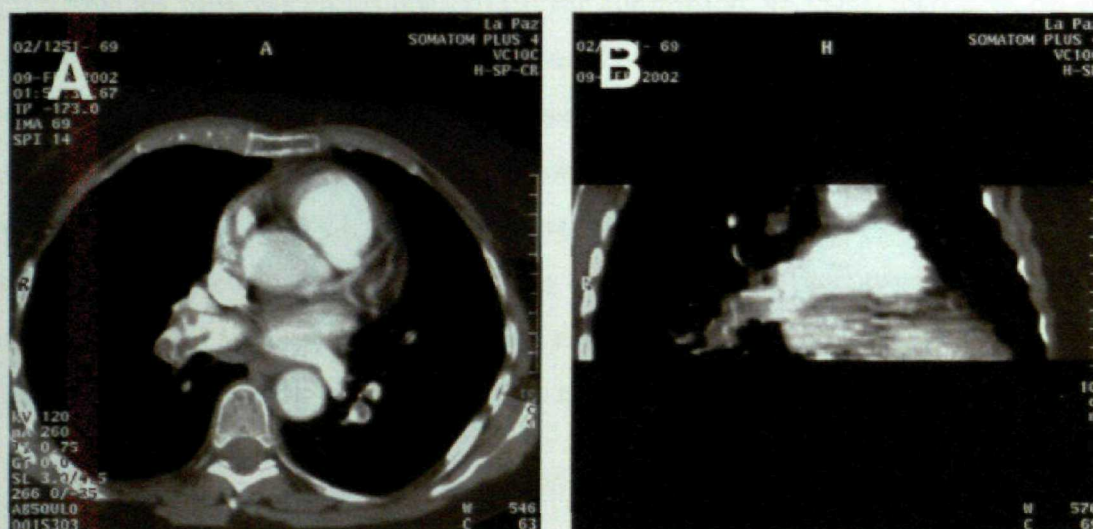


Figura 11. TEP Central y Periférico. A) Imagen axial de 3 mm de colimación que muestra defectos de repleción en arteria lobar inferior derecha y segmentarias inferiores izquierdas; B) Reconstrucción coronal donde se visualiza mejor el trombo en la arteria lobar inferior derecha.

De los 46 hombres del grupo TEP, solo 9 (19,6%) tenían TEP masivo, mientras que de las 50 mujeres del mismo grupo 9 (18,0%) también tenían TEP masivo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

La edad media de los pacientes del grupo TEP fue de 67.64 años (± 13.50) y la de los pacientes con TEP masivo fue de 64.16 años (± 13.14), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

Analizando los valores hematológicos y marcadores inflamatorios por territorios vasculares, el dímero-D estaba elevado cuando se afectaba el territorio principal (mediana = 1962 ng/ml, $p= 0,017$), lobar (mediana = 1990 ng/ml, $p= 0,001$) y segmentario (mediana = 1654 ng/ml, $p= 0,031$) mientras que cuando se afectaba el territorio subsegmentario solamente, ningún factor hematológico ni marcador inflamatorio presentaban cifras estadísticamente significativas

La sensibilidad para la angiografía pulmonar con TCH negativa, fue del 97.96% (IC 95%: 92,1-99,6) con una especificidad del 100%. La concordancia interobservador para todos los territorios vasculares fue de 82 (38,1%) estudios diagnosticados de TEP y 116 (54,0%) estudios diagnosticados de no TEP (índice Kappa) de 0,875.

EVOLUCIÓN

De los pacientes en los que el TEP fue confirmado, 48 (50%) ingresaron en el servicio de Medicina Interna, 19 (19,8%) en el servicio de Neumología, 7 (7,3%) en Oncología, 5 (5,2%) en la Unidad de corta estancia, 3 (3,1%) en el servicio de Cardiología, y el 12,5% restante en otros servicios. Solo dos (2,1%) pacientes precisaron ingreso en UCI. Durante su ingreso los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante con HNF o HBPM y posteriormente anticoagulantes orales (Acenocumarol) según criterio del médico responsable. El tratamiento anticoagulante se monitorizó periódicamente manteniendo rango terapéutico según INR 2-3.

Durante el seguimiento de los 96 pacientes diagnosticados de TEP, 10 cambiaron de ciudad de residencia o fueron atendidos en otros Hospitales o por otros especialistas, siendo imposible obtener datos sobre su evolución. Otros 11 pacientes no fueron revisados en la consulta de tromboembolismo de Medicina Interna pero se siguieron mediante llamada telefónica a su domicilio o notificación de su médico. Fallecieron 14 pacientes por diversas causas.

Los 61 pacientes restantes fueron revisados periódicamente en la consulta de tromboembolismo de Medicina Interna. La duración del tratamiento fue determinada, en todos los casos, por su médico en función de su criterio.

De los once pacientes seguidos fuera de nuestro hospital tres recibieron tratamiento anticoagulante durante seis meses, uno durante 12 meses, otro durante 14 meses, dos durante 16 meses, y dos de manera indefinida, uno por inmovilización y otro por arritmia (FA). Dos pacientes uno por HTP severa y otro por miocardiopatía dilatada severa subsidiaria de trasplante fueron derivados a unidades especializadas de otros centros para tratamiento oportuno. Tres de los pacientes, con tratamiento anticoagulante durante más de seis meses, tuvieron complicaciones hemorrágicas graves: uno hematoma cerebral, otro hematoma en brazo que requirió fasciotomía y el tercero rectorragia. Solo a una paciente se le realizó control con angio-TCH a los seis meses que fue normal por lo que se le retiró el tratamiento.

De los pacientes en los que el TEP no fue confirmado se recuperaron 113 informes médicos. Los pacientes fueron diagnosticados 38 de enfermedad pulmonar (33,6%), 28 de enfermedad cardíológica (24,7%), 6 de neoplasia (5,3%), 6 de TVP aislada (5,3%) y 18 de otras patologías (15,9%). En 17 casos (15%) no constaba diagnóstico. (Tabla 43)

E. Pulmonares (33,6%)		E. Cardiológicas (24,7%)		Otros (15,9%)	Neoplasia (5,3%)	TVP (5,3%)			
EPOC	13	I.Cardíaca	15	D. osteomuscular	9	Metástasis	3	TVP	6
Neumonía	10	Pericarditis	6	Síncope	6	Pulmonar	2		
I. Respiratoria	8	C. Isquémica	5	Ansiedad	2	Pleural	1		
Asma	3	Aneurisma Ao	2	H.Hiatal-Reflujo	1				
Hipertensión	1								
Fibrosis	1								
Contusión	1								
Derrame	1								
Nº Pacientes	38		28		18		6		6

Tabla 43. Diagnósticos de los pacientes del grupo sin TEP.

Los pacientes fueron valorados al mes, tres y seis meses mediante llamada telefónica con anamnesis especialmente dirigida a la existencia de clínica sugestiva de TEP. Dos de ellos fallecieron en el primer mes y medio de seguimiento por probable TEP, el resto no desarrollo clínica compatible con esta enfermedad.

Angiografía pulmonar con TCH a los seis meses

A todos los pacientes seguidos en nuestra consulta, menos a uno por presentar alergia al contraste yodado, se les realizó la angiografía pulmonar con TCH, que fue negativa en 48 (80%) y mostró persistencia de trombos en 12 (20%) (Figura 12).

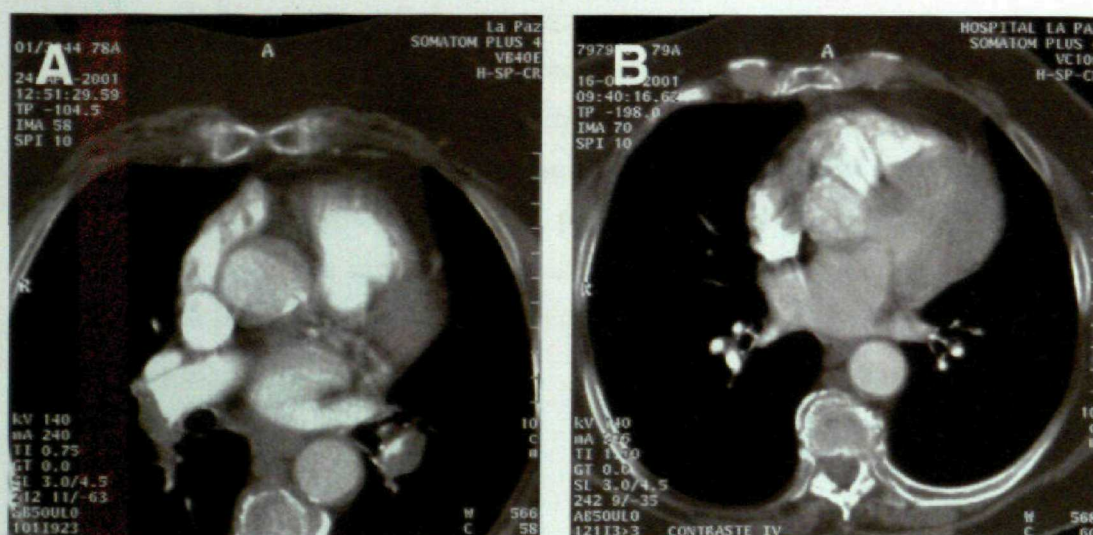


Figura 12. TEP Agudo con resolución completa a los seis meses. A) Imagen axial a nivel de arterias segmentarias inferiores que están totalmente ocluidas por trombos; B) Control a los seis meses con la completa resolución.

En los casos en los que la angiografía pulmonar con TCH fue normal a los seis meses se suspendió el tratamiento anticoagulante excepto en 11 pacientes: a) dos por ser portadores de filtro de cava, b) tres por presentar defecto trombofilico genético (uno FVL, uno anticoagulante lúpico y uno deficit de proteína S), c) dos por factor de riesgo adquirido persistente (cáncer y tratamiento hormonal), d) dos por TEP de repetición y e) dos por cardiopatía subsidiaria de AO.

De los 12 pacientes que a los seis meses continuaban con TEP, a 10 pacientes se les realizó un nuevo control al año. En seis pacientes la angiografía pulmonar con TCH fue normal por lo que se suspendió el tratamiento anticoagulante, excepto en dos de ellos, uno por padecer cardiopatía y otro por tener anticoagulante lúpico. En un paciente el TEP persistía al año y se le dejó anticoagulación indefinida. Todos ellos evolucionaron clínicamente bien y sin complicaciones.

En cuatro (6.6%) pacientes, dos hombres y dos mujeres se diagnosticó TEP crónico en el control a los seis meses. Se realizó un nuevo control al año con hallazgos similares. En dos de ellos se evidenció hipertensión pulmonar severa, siendo además uno de ellos portador de filtro de cava. (Figura 13). Se les dejó anticoagulación indefinida no habiendo presentado complicaciones ni retrombosis, continuando vivos en la actualidad. Una de las pacientes presentó 20 meses después del tratamiento anticoagulante un cuadro de anemia secundario a sangrado crónico por hernia de hiato. Se realizó nuevo control en el que no se evidenciaban trombos y se suspendió la anticoagulación. Por último, la segunda paciente tenía edad avanzada y patología cardíaca que hacía precisa la anticoagulación indefinida por lo que no se realizó nuevo control. Ambas pacientes continúan vivas en la actualidad.

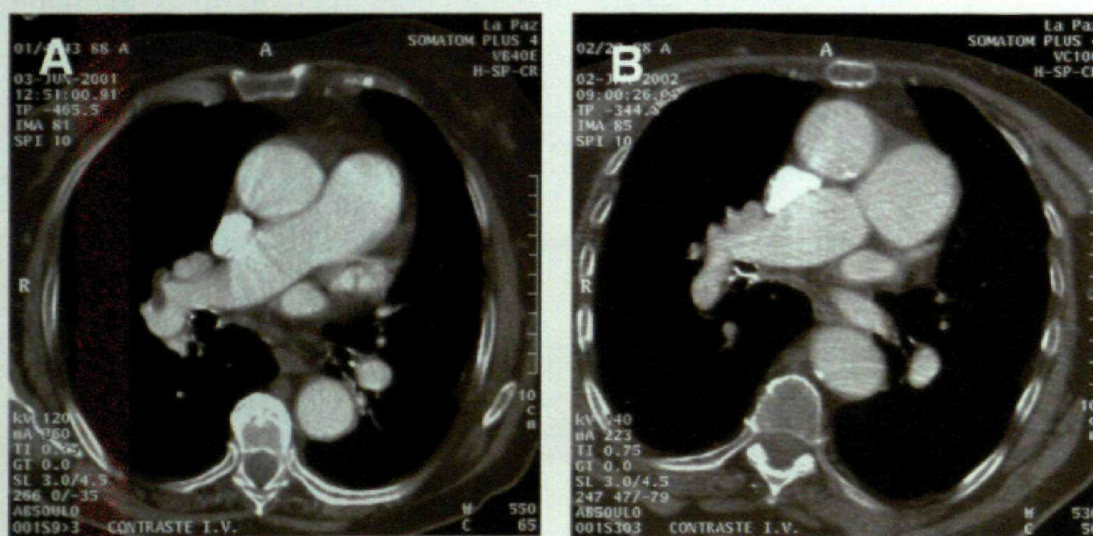


Figura 13. Paciente con TEP Agudo que evolucionó a Hipertensión Pulmonar a los seis meses. A) Imagen axial de 3 mm de colimación que muestra un trombo en la arteria lobar inferior derecha; B) Control a los seis meses que muestra el aumento de tamaño del cono de la pulmonar y persistencia de un pequeño defecto de repleción en la arteria lobar inferior derecha.

La persistencia de las lesiones radiológicas en la angiografía de control a los seis meses de tratamiento no se relacionó con la edad, sexo, ni con la existencia de neoplasia. Los pacientes con antecedentes de ETEV (TEP/ TVP) mostraron un aumento de persistencia de trombos a los 6 meses (46,2% versus 19,1%) ($p=0,07$).

No existió relación con la gravedad clínica inicial ni con la extensión radiológica del TEP en el momento del diagnóstico. Ninguno de los factores hematológicos, incluido el dímero-D mostró relación con la persistencia del TEP a los seis meses, aunque el F vW fue más elevado y el F XII más bajo en estos pacientes. Los marcadores inflamatorios y daño endotelial no mostraron diferencias significativas en la evolución radiológica.

Clínica a los 6 meses

Los síntomas clínicos que persistían a los seis meses eran la disnea, dolor torácico y tos. La distribución de la disnea en los dos grupos se muestra en la Tabla 44

Disnea	Nº de pacientes a los 6 meses			
	TEP(n=12)		NO TEP(n=48)	
No disnea	5	41,7%	30	62,5%
Menos que al diagnóstico	4	33,3%	11	22,5%
Igual que al diagnóstico	3	25,0%	7	15,0%

Tabla 44. Distribución de la disnea en los pacientes con TEP a los 6 meses.

La distribución del dolor torácico a los seis meses en los grupos se muestra en la Tabla 45

Dolor torácico	Nº de pacientes a los 6 meses			
	TEP		NO TEP	
Ausente	8	66,6%	39	81,2%
Inespecífico	0	0,0%	7	14,6%
Pleurítico	3	25,0%	2	4,2%
Opresivo	1	8,3%	0	0,0%

Tabla 45. Distribución del dolor torácico a los seis meses en los dos grupos.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los 12 pacientes en los cuales persistía el TEP y los 48 en los que se había resuelto.

La tos estaba presente en dos (13,3%) pacientes de los que continuaban con el TEP y en cuatro (8,9%) de los no TEP.

Complicaciones

Dos pacientes presentaron hemorragia leve en forma de hematuria y sangrado hemorroidal que no precisaron suspender el tratamiento. Una paciente con TEP crónico presentó síndrome anémico severo secundario a sangrado digestivo que precisó transfusión y suspensión del tratamiento.

Solo una paciente presentó una recidiva tromboembólica demostrada mediante angio-TCH. Se trataba de una mujer de 75 años que aproximadamente tres meses después de la retirada del tratamiento anticoagulante presentó una lesión de evolución tórpida en el tercer dedo del pie derecho. Fue intervenida siete meses después con el diagnóstico de melanoma lentiginoso, realizándose amputación. La recidiva se produjo 17 meses después de la suspensión de la anticoagulación. En la actualidad permanece anticoagulada y sigue revisiones periódicas en el servicio de Oncología.

Mortalidad

En el grupo TEP fallecieron 14 (14,58%) pacientes, en el periodo de seguimiento que fue de dos años. Solo dos (2,08%) fallecieron como consecuencia del tromboembolismo en la fase aguda de la enfermedad. (Tabla 46)

En el grupo no TEP fallecieron 19 (15,5%) pacientes, en el periodo de seguimiento de seis meses. Solo dos (1,64%) murieron de posible TEP, uno en su casa al mes y medio siendo diagnosticado de posible TEP por su médico de cabecera y otro a los 10 días en el Hospital de la Cruz Roja. En ninguno de los dos pacientes se confirmó el diagnóstico por autopsia.

Las causas de exitus figuran en la Tabla 46

Causas éxitus	Nº de pacientes				Total
	TEP(n=95)		NO TEP(n= 120)		
TEP	2	2,08%	2	1,64%	4
Neoplasia	5	5,21%	6	4,91%	11
Enf. pulmonar	4	4,16%	7	5,73%	11
Enf. cardiológica	1	1,04%	3	2,45%	4
Sepsis	2	2,08%	1	0,86%	3
Total	14	14,58%	19	15,50%	33
Tiempo seguimiento	24 meses		6 meses		

Tabla 46. Mortalidad en las dos poblaciones

No se encontraron diferencias significativas con el sexo ni con la edad, aunque los fallecidos tenían edad algo más elevada ($73,07 \pm 13,87$ años vs $66,40 \pm 10,92$ años). Tampoco hubo relación significativa entre la gravedad clínica y radiológica con el éxitus. No se evidenció ninguna relación estadísticamente significativa entre las proteínas de la coagulación y la mortalidad. Los fallecidos tenían niveles más bajos de IL-6 ($816,15 \pm 217,0$ pg/ml vs $851,63 \pm 232,99$ pg/ml) ($p = 0,039$). No se encontraron relaciones con ningún otro marcador inflamatorio.

V DISCUSIÓN

El TEP es una enfermedad frecuente y grave en la que el retraso en el diagnóstico y por tanto en establecer un tratamiento adecuado influyen sustancialmente en su morbilidad y mortalidad. La dificultad diagnóstica fundamental radica en la ausencia de una clínica patognomónica. Esta enfermedad puede presentarse bajo diferentes y variados cuadros clínicos que están relacionados con el grado de extensión de la oclusión vascular y la patología cardiopulmonar de base (7). El diagnóstico del TEP se basa en los hallazgos clínicos y en los resultados de estudios complementarios, y requiere una colaboración interdisciplinaria.

Los trombos proceden fundamentalmente de las venas profundas de los miembros inferiores, la pelvis y en menor proporción de los brazos y el corazón derecho. Al llegar al pulmón los émbolos se propagan por las arterias tan lejos como lo permite su tamaño. La obstrucción arterial pulmonar y la liberación plaquetaria de agentes vasoactivos como la serotonina producen un incremento de la resistencia vascular pulmonar que origina un aumento del espacio vascular muerto y la redistribución del flujo sanguíneo provocando una alteración del intercambio gaseoso y la hiperventilación alveolar. La broncoconstricción refleja, aumenta la resistencia de la vía aérea y el edema pulmonar disminuye la distensibilidad pulmonar (8-12). A medida que se eleva la resistencia vascular pulmonar se produce un aumento progresivo de la tensión en la pared del ventrículo derecho provocando la dilatación y disfunción isquémica miocárdica. El abombamiento del tabique interventricular comprime el ventrículo izquierdo disminuyendo el gasto cardíaco y la tensión arterial sistémica, produciendo el colapso circulatorio y la muerte.

En la actualidad se considera a la ETEV como una enfermedad multifactorial. El riesgo de padecerla es el resultado de una serie de factores adquiridos y genéticos que al potenciarse en una persona determinada en un momento concreto, precipitan el episodio trombótico (26,27).

La clínica varía fundamentalmente de acuerdo a la severidad de la trombosis, la edad y la existencia o no de enfermedad cardiopulmonar previa. Los síntomas tradicionales de la enfermedad como la disnea o el dolor torácico pueden estar o no presentes y, por otra parte no son específicos pudiendo acompañar a multitud de procesos cardiopulmonares. Como consecuencia el TEP continua siendo infradiagnosticado (118). La correcta valoración clínica resulta de gran utilidad en los pacientes con sospecha de TEP, aunque son precisas pruebas complementarias (test

indicador de TVP que pueda ocasionar nuevos y más severos episodios de TEP y por otra parte estos émbolos pueden tener importancia relevante en individuos con enfermedad cardiopulmonar y en el desarrollo de HTP crónica, (274, 276).

Los objetivos del tratamiento de la ETEV, y en particular del TEP, a corto plazo son la prevención de la progresión y recurrencia del trombo, evitar la embolización pulmonar y favorecer la trombolisis endógena. A largo plazo su finalidad es evitar las recidivas y las secuelas de la enfermedad. Los fármacos anticoagulantes constituyen la piedra angular del tratamiento de la ETEV. Durante la década de los 70, 80 y primeros de los 90 se realizaron numerosos estudios dirigidos a optimizar el tratamiento.

En los últimos años las HBPM, por su eficacia, seguridad y comodidad de uso se han impuesto sobre la HNF en el tratamiento del TEP (211, 218, 278) y se están ensayando nuevos compuestos inhibidores selectivos de la trombina y del F Xa que prometen mayores ventajas (227, 262), sin embargo los diferentes estudios realizados permanecen sin aclarar el tiempo óptimo de tratamiento anticoagulante (247, 252-256). La mayoría de ellos sugieren pautas que varían desde los tres-seis meses hasta anticoagulaciones prolongadas más allá del año, e incluso indefinidas. Prácticamente todos ellos basan sus decisiones en la existencia de factores de riesgo protrombótico y el equilibrio entre los posibles riesgos y beneficios del tratamiento anticoagulante.

La incidencia real del TEP es difícil de precisar. Según diversos estudios la incidencia es de 1/1000 pacientes y año (10, 95). En España, según datos del Ministerio de Sanidad sería de 0,7/1000 pacientes y año (96). En Estados Unidos su incidencia se estima en 650.000 pacientes por año, con una mortalidad superior a 50.000 pacientes por año (100). La tasa de mortalidad del TEP sigue siendo muy alta, hasta un 17% en los tres primeros meses, produciéndose el 75% de las muertes en las etapas iniciales del tratamiento (16). Prandoni y cols. demostraron en su estudio que la recurrencia a largo plazo es muy elevada (17). Estos dos hechos, elevada mortalidad y recurrencia, ponen de manifiesto la necesidad de profundizar en el conocimiento de esta enfermedad para buscar nuevas estrategias que mejoren el diagnóstico y el tratamiento del TEP. Con estos objetivos se diseñó el presente trabajo de Tesis Doctoral cuyos resultados se discuten a continuación.

Resultados epidemiológicos y clínicos

Inicialmente hicimos un estudio epidemiológico y clínico de todos los pacientes incluidos en el presente trabajo. En nuestra serie la edad media de los pacientes con TEP fue elevada (7ª década) y de predominio en mujeres (52%). Estos hallazgos son similares a los de otros autores y apoyan el aumento de probabilidad de padecer TEP con la edad y la mayor incidencia de la enfermedad en el sexo femenino a partir de los 55 años (105). Por otra parte la distribución por edad y sexo fue similar en ambos grupos. No se objetivaron diferencias significativas en relación con los antecedentes de enfermedad cardiopulmonar o autoinmune y, al contrario que en otros estudios, tampoco con el antecedente de ETEV previa. La inmovilización, la neoplasia y la existencia de varices fueron los únicos factores predisponentes con significación estadística, lo cual coincide con lo publicado por otros autores (64-66,68,72).

Entre las manifestaciones clínicas la disnea (87%), seguida por el dolor torácico (71,88%) y las alteraciones de MMII(40%) fueron las más frecuentes. La disnea fue más frecuente en nuestro estudio (87% vs 73%) que en los estudios PIOPED y PISA-PED (120,121) y a diferencia de lo referido en estos, la forma de presentación progresiva fue la más habitual (58%), tal vez por la posible existencia de enfermedad cardiaca o respiratoria, por otra parte el dolor pleurítico, aunque fue el más frecuente en nuestra serie (44%), lo fue menos que en los dos estudios referidos (66%).

En cuanto a los datos de exploración clínica, la taquicardia (40,6%) fue el signo más frecuente seguido por la taquipnea, que en nuestra serie solo se observó en el 27%, cifras muy lejanas del 70% referido en los estudios previos (120,121). Sin embargo los crepitantes, escasamente objetivados en ellos (5%), en nuestros pacientes estaban presentes en el 30%. La existencia de TVP (12,5%) y de tromboflebitis (24%) fue estadísticamente significativa y refleja el poder discriminativo de ambas entre los pacientes con TEP y no TEP (122).

Clásicamente se han descrito las alteraciones gasométricas, fundamentalmente hipoxemia e hipocapnia secundarias a la alteración del espacio alveolar y redistribución vascular como típicas, aunque inespecíficas del TEP. En nuestra serie estas alteraciones fueron similares en ambos grupos. Aunque el grado de hipoxemia se ha relacionado con la extensión radiológica (136,137), en nuestros casos no encontramos alteraciones

estadísticamente significativas, ni influencia de la misma en la evolución de la enfermedad.

Desde la descripción del patrón típico S1Q3T3 por Mc Ginn y White en 1935 (145) se han descrito múltiples alteraciones electrocardiográficas en los pacientes con TEP (146) aunque estas pueden ser inespecíficas y explicarse en el contexto de las enfermedades cardiopulmonares de base. En nuestro estudio el ECG fue normal en el 27,5% de los pacientes con TEP, cifras similares a las referidas en el estudio PIOPED (120).

La arritmia y el bloqueo A-V se observaron en pocos pacientes. La taquicardia (40,6%) fue el hallazgo más frecuente, las alteraciones relacionadas con el Cor Pulmonale se produjeron en el 35,4% de los pacientes y el S1Q3T3 en el 15,6%, siendo todos estos hallazgos similares a los referidos por otros autores (16,125,148-151) . Aunque la inversión de onda T en precordiales derechas fue más frecuente en los pacientes con mayor extensión radiológica, esta diferencia al contrario de lo referido por algunos autores (150,151) no fue significativa.

Hemostasia

No se observaron diferencias en las determinaciones analíticas generales entre los dos grupos. Los parámetros de hemostasia basal fueron similares en los pacientes con y sin TEP , observándose un aumento de fibrinógeno que se interpretó como reactante de fase aguda.

Se ha descrito el aumento del FVII como factor predictivo en la formación de las placas de ateroma, pero no existe ninguna comunicación sobre su comportamiento en la ETEV. En nuestra serie los niveles de este factor fueron similares en ambos grupos, con niveles elevados incluso en más pacientes del grupo no TEP (12,6% vs 9,5%) aunque sin significación estadística.

La concentración de FvW, considerado como marcador de daño endotelial (269), tiende a ser inferior en los pacientes con TEP que en los no TEP sin embargo suele estar más elevado en aquellos con mayor gravedad o extensión radiológica y en aquellos en los que persisten alteraciones radiológicas de TEP los 6 meses.

Desde la descripción inicial de su deficiencia en Hageman, quien falleció por ETEV de repetición, se conoce el riesgo trombótico asociado al déficit de FXII. En nuestro estudio encontramos efectivamente una disminución de sus niveles en los pacientes con TEP aunque solo presentaban límites patológicos tres pacientes de este grupo. Esta disminución no se relacionó con la gravedad clínica, analítica ni radiológica aunque los pacientes con disminución de FXII mostraron una mayor tendencia a la persistencia de trombos a los seis meses.

Las determinaciones de los inhibidores de la coagulación (AT, prot C, y prot S) se realizaron en el momento de la inclusión de los pacientes en este estudio. Para obviar las posibles implicaciones de la fase aguda de la enfermedad (consumo factores, reactantes de fase aguda, activación...) en su determinación se repitieron posteriormente en situación basal una vez terminado el tratamiento anticoagulante o en el caso de ser indefinido, después de pasar a anticoagulación con HBPM de manera transitoria. Los valores obtenidos de AT, prot C, prot S y RPCA, así como el número de casos fuera del rango de la normalidad fueron similares en ambos grupos. Tan solo la prot C estaba más baja en los pacientes con hipoxia severa ($pO_2 < 60$ mm Hg) y la RPCA presentaba niveles menores en los pacientes con TEP que en los no TEP. No se relacionaba con la presencia de FVL, pero podría deberse a un aumento de FVIII o por disminución de prot C.

La prevalencia de defectos genéticos de factores trombóticos (FVL, G 20210 A protombina, déficit de prot C, prot S o antitrombina) en nuestro estudio fue superior, en ambos grupos, a la descrita en la población general en la mayoría de los estudios (39,41,46). Dentro del grupo TEP la prevalencia de mutación del G 20210A de la protombina fue similar a la descrita en la población con TVP, mientras que el FV Leiden mostró una prevalencia en el grupo TEP del 5,7% muy inferior a la descrita (20%). Por el contrario la disminución de AT mostró una prevalencia muy superior en nuestro grupo TEP (6%) frente a la población TVP (1,1%) a diferencia de otros estudios (61).

Todos estos hallazgos confirman el hecho de que los factores trombofilicos genéticos aisladamente, pocas veces justifican un episodio tromboembólico, y que es necesaria la existencia de otros factores para precipitar la aparición de esta enfermedad (26,27).

Aunque no forma parte del sistema hemostático la presencia de AL cursa frecuentemente con fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos. En nuestra serie el AL se objetivó en el 5,7% pacientes del grupo TEP y en el 3,8% del grupo no TEP, similar a lo encontrado en la población en general y en el primer caso en el límite bajo comunicado en ETEV (80).

Ninguna de las proteínas de hemostasia se relacionó con la mortalidad de los pacientes.

Como se ha comentado anteriormente el dímero-D ha sido utilizado en la última década como test diagnóstico en la sospecha del TEP. Su elevación en plasma es el reflejo de la formación "in vivo" de un trombo en cualquier localización del lecho vascular. Sin embargo la inmovilización, la sepsis, neoplasia, cirugía, infecciones y otras circunstancias producen aumento del dímero-D sin ETEV. (138, 141)

En pacientes con sospecha clínica de TEP, el hallazgo de unos valores normales de dímero-D tienen un alto valor predictivo negativo. La probabilidad de existir TEP en estos casos sería del 1%, sin embargo menos del 25% de los pacientes con sospecha clínica de TEP tienen niveles normales de dímero-D (138-140). La baja especificidad del dímero-D para el diagnóstico del TEP agudo, hace que por si solo sea insuficiente para excluir o confirmar la presencia de TEP, lo cual obliga a utilizar otras pruebas diagnósticas como la gammagrafía de V/Q, la angiografía pulmonar con TCH, ARM o la arteriografía pulmonar (263).

Dado su alto valor predictivo negativo la determinación del dímero-D debería reservarse para los casos con baja sospecha clínica de TEP (143, 144).

En nuestro estudio el dímero-D estaba significativamente más elevado en los pacientes con TEP. Cuatro (5%) pacientes con TEP y 22 (20,8%) de los pacientes sin TEP tuvieron dímero-D normal. Los cuatro pacientes del grupo TEP no tenían TVP y en tres de ellos la inmovilidad era factor predisponente. Uno estaba anticoagulado con acenocumarol por ETEV de repetición.

El rendimiento diagnóstico del dímero-D no fue bueno. El análisis del área bajo la curva ROC mostró que para alcanzar una sensibilidad del 95%, el punto de corte coincidía con el límite de la normalidad, con una especificidad muy pobre (20,8%). Se intentó determinar un punto con mayor rendimiento diagnóstico pero en este caso,

solo se alcanzaba una especificidad del 70% disminuyendo la sensibilidad notablemente (59%). Estos resultados son inferiores a los referidos por Ginsberg en pacientes con TEP (138) y dista mucho de los comunicados recientemente por Mojca (279). Este autor encontraba que el rendimiento diagnóstico del dímero-D era superior al de otras moléculas, incluso cuando se determinaba mediante turbidimetría automática, como en nuestro trabajo, aunque en este caso la especificidad fue más baja que mediante ELISA. Este estudio estaba realizado en pacientes con TVP. Nosotros analizamos los pacientes por subgrupos según la existencia o no de TEP y/o TVP, el área bajo la curva fue mayor en los pacientes en los que coexistían ambas manifestaciones, tal vez como reflejo de mayor extensión trombótica. De igual forma, el análisis del dímero-D entre los pacientes con TEP y los pacientes sin TEP en los que finalmente fueron diagnosticados de enfermedad pulmonar o cardíaca mostró un mejor rendimiento discriminativo en el primer grupo, incluso mayor que en el caso de los pacientes con o sin TEP en general. Por el contrario, carecía de valor en el caso de pacientes con TEP y aquellos sin TEP con enfermedad cardíaca. Esta observación tiene un valor limitado debido al escaso número de pacientes en cada grupo.

En nuestro estudio no encontramos relación significativa entre los niveles de dímero-D y la gravedad clínica del TEP, aunque los pacientes con hipoxemia ($pO_2 < 80$) tenían valores más elevados. Se ha descrito que la extensión del trombo en la TVP se asocia con el aumento de dímero-D y protrombina (280). Nuestros pacientes con TEP masivo, efectivamente tenían niveles significativamente más elevados de dímero-D, pudiendo estar en relación con el aumento del número de trombos y por tanto de la fibrinólisis.

Marcadores de respuesta inflamatoria

Existe evidencia de que las moléculas de adhesión juegan un papel importante en la inflamación y también en la trombosis(281).

La molécula de adhesión vascular tipo 1 (VCAM-1) es un ligando que se expresa en la superficie de las células endoteliales previamente estimuladas por $TNF-\alpha$, y en la membrana de los monocitos. La función de este ligando es la de atraer los leucocitos, especialmente los monocitos, al foco inflamatorio. La sobreexpresión de este ligando en células endoteliales y monocitos activados conduce con frecuencia a la fragmentación y desprendimiento de una parte del mismo desde la membrana celular

La IL-8 es un potente activador de la adhesión de los monocitos al endotelio arterial (94). Se ha comprobado elevación de los niveles plasmáticos de IL-8 tras la inducción de trombosis experimental en mandriles (283). En nuestra serie, los pacientes con TEP confirmado mostraron concentraciones séricas de IL-8 casi el doble de la de aquellos que no presentaron TEP, y la utilidad diagnóstica de IL-8 para detectar TEP en pacientes con alta sospecha clínica fue muy buena, con una sensibilidad del 86% y especificidad de 76%.

La IL-6 es una citoquina multifuncional que, entre otras acciones, induce una intensa activación de monocitos y macrófagos, células que están implicadas en la respuesta inflamatoria subendotelial desencadenada por el enclavamiento del émbolo. Además, la IL-6 estimula la liberación de otras citoquinas liberadas por los monocitos como la MCP-1 y MCSF. En pacientes con cardiopatía isquémica y angina inestable se ha encontrado aumento de los niveles séricos de MCSF y MCP-1, probablemente relacionado con la activación de monocitos/macrófagos en las placas de ateroma de los pacientes (290). Por otra parte, en pacientes con TVP de repetición se han encontrado niveles elevados de interleuquinas y MCP, que se han atribuido a la existencia de inflamación subclínica persistente (291).

En pacientes con alta sospecha clínica de TEP confirmado mediante angio-TCH hemos encontrado concentraciones de IL-6, MCSF y MCP-1 entre 1,8 y 1,5 veces superiores a las de aquellos en quienes no fue confirmado el TEP. El compromiso pulmonar y repercusión cardiológica del TEP conllevan sin duda un grado mayor de inflamación y disfunción endotelial (267-270) que justificaría la elevación de estos mediadores. Curiosamente, en estudios anteriores, estas alteraciones no se correlacionaron con la extensión radiológica ni la hipoxemia (268). En nuestro trabajo tampoco encontramos relación entre los valores de los marcadores y los niveles arteriales de oxígeno; sin embargo los pacientes que presentaron mayor gravedad radiológica tenían niveles mayores de IL-6 y los que mostraron mayor severidad clínica inicial, niveles más bajos de IL-8 y MCSF. Por último, los pacientes con TEP que fallecieron tenían niveles más bajos de IL-6.

El rendimiento diagnóstico para detectar casos de TEP fue excelente para IL-6 y MCP-1 (sensibilidad 78% y 76% respectivamente; especificidad 97% y 98%) y ligeramente inferior para MCSF (sensibilidad 79%, especificidad 90%).

En el análisis comparativo entre pacientes con TEP y aquellos sin TEP que finalmente fueron diagnosticados de enfermedad cardíaca o pulmonar, de nuevo los pacientes con TEP tuvieron niveles más elevados de estos marcadores y el análisis del rendimiento diagnóstico mediante curvas ROC mostró que en ambos casos tenían poder diagnóstico discriminativo mayor que el dímero-D.

Finalmente, se realizó un análisis de regresión logística multivariante por pasos. Las variables candidatas estudiadas fueron la edad, sexo, antecedentes de ETV o neoplasia, manifestaciones clínicas, hipoxia, alteraciones electrocardiográficas relevantes, FvW, dímero-D y marcadores biológicos. El dímero-D perdió significación estadística en el primer paso del estudio. Los mejores predictores de forma independiente resultaron ser la IL-6, seguida por MCSF y sVCAM-1. La probabilidad predictiva de la combinación de estas tres variables mostró una sensibilidad y especificidad del 95%.

Con estas variables, así como con el dímero-D, se realizó un análisis no paramétrico exploratorio mediante árboles de clasificación. En el caso del dímero-D resultó de gran complejidad con múltiples valores-nodos. Esto refleja, como ya es conocido, el buen funcionamiento de este test en los valores bajos o muy elevados, pero existe un amplio intervalo de confusión o indeterminación diagnóstica. Por el contrario, en el caso de la IL-6 y MCSF, se obtenía un árbol sencillo de fácil aplicación clínica.

La utilización de puntos de corte anormales para las concentraciones séricas de IL-6 (>9.9 pg/ml) y de MCSF (> 745 pg/ml) en pacientes con alta sospecha clínica de TEP permitió identificar correctamente a 175 de los 185 (94.6%) de los pacientes evaluados, en tanto que diferentes puntos de corte del dímero-D solo permitieron detectar correctamente la presencia o ausencia de TEP en 161 de los 185 (75.2%) pacientes incluidos en el estudio.

Los porcentajes de mala clasificación utilizando estos árboles, fueron ostensiblemente mayores para el dímero-D (24,82% vs 5,4%). La utilización de la combinación de IL-6 y MCSF arrojaría un porcentaje de falsos negativos de sólo 3,8% de los pacientes, prácticamente la mitad que en el caso del dímero-D y evitaría un elevado número de pacientes incorrectamente diagnosticados de TEP (1,6% vs 17,8%). El mayor poder discriminativo, la mejor sensibilidad-especificidad y disminución de porcentaje de mala clasificación, sugieren que la utilización combinada de las variables

IL-6 y MCSF podría ser una herramienta mejor que el dímero-D para la aproximación diagnóstica en los pacientes con sospecha clínica de TEP.

Radiografía de tórax

En nuestro estudio encontramos una radiografía de tórax patológica en 88 pacientes del grupo TEP (93,3%) y 95 del no TEP (79,6%), $p=0,005$, resultados similares al estudio PIOPED.

Los hallazgos radiológicos de nuestra serie se describen en el Gráfico 2 y difieren de los resultados del grupo PIOPED (120) y de Stein y cols. (123). Las atelectasias o condensaciones parenquimatosas (68% vs 13%), elevación diafragmática (24% vs 0%), oligohemia (21% vs 3%) y signo de Westermark (7% vs 0%), fueron más frecuentes en esos estudios. El derrame pulmonar se objetivó con una frecuencia similar (48% vs 51%) y por el contrario, el aumento de tamaño de la arteria pulmonar principal fue más frecuente en nuestros pacientes (15% vs 37%). Nosotros encontramos un 19,1% de pacientes con condensaciones parenquimatosas compatibles con “Joroba de Hampton” en el grupo TEP frente a un 2,8% en los no TEP, este ha sido el único hallazgo estadísticamente significativo en nuestra serie.

El grupo ICOPER (292) refiere la cardiomegalia como el hallazgo radiológico más común en el TEP agudo en pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa, mientras que la elevación diafragmática y la atelectasia serían los más frecuentes en aquellos que no tenían esta enfermedad. En nuestro estudio un 50% de los pacientes eran EPOC con un índice cardiorácico elevado. Estos mismos autores refieren que la cardiomegalia es más frecuente cuando el TEP se acompaña de disnea aislada o colapso circulatorio, mientras que el aumento de tamaño de la arteria pulmonar sería más frecuente en el TEP acompañado de colapso circulatorio solo que cuando cursa con disnea aislada (22% vs 15%). En nuestra serie el mayor porcentaje (37%) de pacientes TEP y no TEP con aumento de tamaño de la arteria pulmonar puede deberse al gran número de casos con EPOC.

Angiografía pulmonar con TCH

El diagnóstico del TEP agudo con la TCH se basa en la identificación directa de defectos de repleción parciales o completos en la luz de las arterias pulmonares. Los nuevos TC no solo proporcionan información anatómica sino que pueden aportar datos sobre la perfusión y fisiología del pulmón (293).

Qanadli y cols. (182) en un estudio de 204 pacientes concluyen que la TCH tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 94%, pudiendo remplazar a la arteriografía en la mayoría de los pacientes. Trabajos recientes (294) comparan la TC con la gammagrafía de V/Q y concluyen que la TC es más segura y proporciona alternativas diagnósticas que esta última no es capaz de ofrecer.

Son pocos los autores que evalúan los territorios vasculares por separado (191). En nuestra serie las arterias principales estaban afectadas en 46 (47,9%) pacientes, las arterias lobares en 65 (67,7%), las arterias segmentarias en 85 (88,5%) y las subsegmentarias en 78 (81,3%). Solamente nueve (9,5%) pacientes tenían TEP subsegmentario aislado sin afectación de otros territorios y 17 (17,9%) pacientes tenían afectados otros territorios pero no el subsegmentario. Estos resultados difieren de los de otros autores (295) que encuentran TEP subsegmentario aislado en el 30% pacientes y del estudio PIOPED (120) con el 34,3% de émbolos subsegmentarios, y coinciden con Stein (296) que lo encuentran en un 6% de pacientes.

Aunque según Paterson y cols. (297) la inclusión de la TCH como test inicial en el algoritmo diagnóstico del TEP aumenta el costo, mejora considerablemente la supervivencia por el mayor número de diagnósticos positivos y alternativos que proporciona en relación a la gammagrafía. En nuestro Hospital, cuando iniciamos este estudio, se incluyó la angiografía pulmonar con TCH como primera herramienta diagnóstica en todos aquellos pacientes en los que la Rx Torax fuese patológica, ya que en estos pacientes el porcentaje de gammagrafías de baja o intermedia probabilidad es muy alto, reduciendo de esta manera la dosis de radiación a estos pacientes. Trabajos posteriores como el de Fedullo y Schoepf (298,190) proponen también el uso de la TCH y de la TC multidetector como primera herramienta diagnóstica.

En nuestra serie se descartó TEP en 122 (55,9%) pacientes. Todos ellos fueron seguidos clínicamente durante seis meses. Fallecieron 19 pacientes, solo dos de ellos por probable TEP, aunque no fue confirmado por autopsia. Los 103 pacientes

restantes evolucionaron bien y no presentaron signos ni síntomas de TEP. La sensibilidad fue del 97,96% y la especificidad del 100%. Estos datos coinciden con los publicados por otros autores (299).

Evolución y Angiografía Pulmonar con TCH a los 6 meses

La mayor parte de los autores están de acuerdo en que gran parte de la perfusión, en la gammagrafía, se recupera entre 3- 6 meses después del episodio agudo. Datos previos basados en la gammagrafía de V/Q sugieren que la resolución varía entre 48%-75% en un periodo comprendido entre 4 meses y cinco años (300). Después de 5 años de seguimiento con gammagrafía persistirían el 25% de los defectos de perfusión visibles.

Se han publicado sólo tres trabajos que hacen un seguimiento del TEP con angiografía pulmonar con TCH (304,301,302). Ninguno de estos trabajos hace un seguimiento protocolizado en el tiempo según las últimas recomendaciones de duración del tratamiento en pacientes con TEP agudo.

El presente estudio mostró después del seguimiento a los 6 meses una completa resolución en 48 (80%) pacientes y persistencia en 12 (20%). Tan solo 4 (6,6%) evolucionaron a TEP crónico con hipertensión pulmonar severa. No encontramos trombos en otros territorios diferentes a los del diagnóstico que nos hicieran pensar en retrombosis.

Prediletto y cols. (303) consideran que la resolución del TEP está influenciada por factores como la instauración precoz del tratamiento, recurrencias y enfermedades cardiopulmonares previas. Otros autores encuentran diferencias con la edad, tabaquismo y EPOC. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con estos factores, ni con la existencia de neoplasia, pero sí encontramos mayor tendencia a no resolverse los trombos en aquellos pacientes con antecedentes de ETEV (TEP/TVP) y, según se ha publicado previamente (304), una resolución más lenta en aquellos pacientes con TEP severo o masivo a pesar de un tratamiento anticoagulante adecuado.

En nuestra serie no se ha demostrado relación entre los factores hematológicos incluido el dímero-D y los marcadores de respuesta inflamatoria con la persistencia de

TEP a los seis meses, aunque el FvW estaba más elevado y el F XII más bajo en aquellos pacientes en los que el TEP persistía en la angiografía de control.

En el seguimiento durante dos años de todos los pacientes con TEP solo hemos encontrado una recidiva a los 17 meses de haber finalizado el tratamiento, en el contexto de inmovilización postquirúrgica prolongada por proceso oncológico y dos complicaciones hemorrágicas leves. Cuatro (6,6%) pacientes desarrollaron TEP crónico a los seis meses. Remy-Jardin y cols. (305) encuentran que el TEP crónico puede desarrollarse rápidamente desde el diagnóstico. Existen pocos datos específicos que expliquen la evolución del TEP agudo hacia crónico. Trabajos basados en gammagrafías (306) refieren que se produce TEP crónico entre 2%- 18%, aunque Ryan y cols. (307) opinan que la gammagrafía subestima la severidad de los cambios angiográficos y hemodinámicos. Schuck y cols. (308) en un seguimiento realizado a pacientes con TEP durante 4,3 años observaron que a pesar de una correcta anticoagulación y en ausencia de síntomas que sugiriesen recurrencias, se desarrollaba HTP.

El elevado número de recurrencias obliga a optimizar la duración del tratamiento. Diferentes autores (17,253-255) proponen una duración de la anticoagulación oral que va desde tres meses a 12 meses o indefinida. En nuestro estudio hemos visto que con seis meses de tratamiento el 75% de los casos se resolvían.

La evidencia objetiva del estado de la circulación pulmonar, nos permitió prolongar el tratamiento un año, en seis pacientes y descubrir hipertensión pulmonar a los seis meses en cuatro pacientes. Todo esto nos lleva a concluir que la angiografía pulmonar con TCH es muy útil en el seguimiento del TEP agudo para individualizar el tratamiento anticoagulante en cada paciente y descubrir tempranamente la aparición de TEP crónico con HTP que hace necesaria la anticoagulación indefinida o la tromboendarterectomía para prevenir nuevos episodios de TEP agudo que pongan en peligro la vida de los pacientes.

VI CONCLUSIONES

1. Las manifestaciones clínicas, y las alteraciones en las pruebas complementarias generales carecieron de especificidad diagnóstica en nuestra serie de 218 pacientes con sospecha clínica de TEP.
2. Las concentraciones medias de las proteínas de la hemostasia, y la prevalencia de factores genéticos trombofílicos, fueron similares en los pacientes con TEP confirmado mediante angio-TCH y en aquellos sin TEP, lo que sugiere que para la aparición de un embolismo pulmonar es necesario la existencia de factores desencadenantes adquiridos.
3. Las concentraciones séricas del dímero-D fueron significativamente superiores en los pacientes con TEP pero la utilidad diagnóstica fue intermedia debido a una limitada especificidad del 70 %.
4. Los pacientes con TEP confirmado mostraron concentraciones séricas de IL-6, MCP-1 y MCSF entre 1,5 y 2 veces superiores a las de aquellos sin TEP, y una menor aunque significativa elevación de la concentración de sVCAM-1. El valor diagnóstico predictivo de cualquiera de estos marcadores inflamatorios fue superior a la del dímero-D.
5. En el análisis de regresión logística multivariante que incluía las principales variables clínicas y las concentraciones de dímero-D y de los marcadores inflamatorios, las variables con valor predictivo independiente fueron en orden decreciente: IL-6, MCSF y sVCAM-1.
6. La existencia conjunta de concentraciones séricas muy elevadas de IL-6 ($\geq 9,9$ pg/ml) y de MCSF (≥ 745 pg/ml) permitió identificar correctamente la presencia o ausencia de TEP en el 95% de los pacientes estudiados.
7. No se detectaron asociaciones estadísticamente significativas entre las manifestaciones clínicas, analíticas y la extensión radiológica del embolismo pulmonar. Sin embargo, la presencia de un TEP masivo se asoció a niveles séricos más elevados de dímero-D, factor von Willebrand e IL-6.
8. La persistencia a los 6 meses de lesiones arteriales pulmonares en doce (20%) de los 60 pacientes a los que se repitió la angio-TCH no se relacionó con la gravedad clínica, extensión radiológica inicial, ni con una mayor elevación en los niveles de dímero-D o de los marcadores inflamatorios estudiados. Estos

resultados sugieren la conveniencia de repetir la angio-TCH en todos los pacientes antes de suspender el tratamiento anticoagulante.

VII RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es el proceso resultante del enclavamiento en las arterias pulmonares de un émbolo y forma junto con la TVP parte de una única enfermedad, la "enfermedad tromboembólica venosa" (ETEV).

El TEP es una enfermedad difícil de diagnosticar, fundamentalmente por la variedad del espectro clínico con que se presenta (13,15) y la ausencia de pruebas diagnósticas fiables, rápidas y asequibles. La alta mortalidad (16) y la elevada tasa de recurrencias a largo plazo (17) ponen de manifiesto la necesidad de profundizar en el conocimiento de esta enfermedad para buscar nuevos métodos diagnósticos y designar nuevas estrategias que mejoren el diagnóstico y tratamiento del TEP.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El endotelio es un órgano importante responsable de la homeostasis cardiovascular. Se han encontrado numerosos datos que apoyan el solapamiento entre las respuestas inflamatoria y hemostásica con el daño vascular. Se piensa que la interacción entre plaquetas, leucocitos y endotelio, producen y concentran un grupo de efectores moleculares que regulan tanto la inflamación como la trombosis (271). Las concentraciones séricas de algunos marcadores de respuesta inflamatoria sistémica pueden reflejar precozmente la respuesta del endotelio arterial pulmonar ante el enclavamiento del émbolo y podrían jugar un papel importante en el diagnóstico del TEP agudo.

Objetivos Realizar un estudio basal de las principales proteínas del sistema de la hemostasia y analizar el valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad) de diversos mediadores inflamatorios (sVCAM-1, IL-8, IL-6, MCP-1, MCSF) en una serie de pacientes con sospecha clínica de TEP, en los que el diagnóstico fue confirmado y excluido por angiografía pulmonar con TCH.

Comprobar la posible asociación entre estas variables y los aspectos clínicos, radiológicos y evolutivos del TEP y estudiar la utilidad del seguimiento mediante angiografía pulmonar con TCH para establecer la duración óptima del tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz, en colaboración con los Servicios de Radiología, Hematología y Bioquímica y con el Laboratorio de Inmunología del Centro de Biología Molecular (UAM-CSIC).

Pacientes En el periodo comprendido entre enero de 2001 y junio de 2002 se seleccionaron 218 pacientes consecutivos con sospecha clínica de TEP en los que se realizó como prueba de confirmación diagnóstica una angiografía pulmonar con TCH.

Determinaciones de laboratorio Analítica general, gasometría arterial, hemostasia basal, dímeroD, proteínas inhibidoras de la coagulación (Antitrombina, proteína C y S), anticoagulante lúpico, factores de la coagulación (VII, XII, Factor Von Willebrand), fenotipo RPCA y determinaciones genéticas (Factor V Leiden, Gen 20210 de la Protrombina), mediadores inflamatorios (sVCAM-1, IL-6, sR-IL6, e IL-8, MCP-1 y MCSF).

Pruebas diagnósticas de imagen Radiografía de tórax, Angio-TCH pulmonar.

Estudio estadístico Datos cualitativos (test de la Chi-cuadrado o test exacto de Fisher), datos cuantitativos (test de Kruskal-Wallis, test de la U de Mann-Whitney, test de la t-Student). Valor de significación $p < 0.05$. Valor predictivo (curva ROC), Análisis de Regresión Logística y análisis exploratorio mediante Árboles de Clasificación.

RESULTADOS

Hemostasia: Los valores de las proteínas de la hemostasia y la prevalencia de factores genéticos trombofílicos fueron similares en los pacientes con y sin TEP. Los valores de dímero-D fueron significativamente mayores en los pacientes con TEP ($p < 0,001$) y los que tenían TEP masivo ($p = 0,038$).

Marcadores de respuesta inflamatoria Los valores de todos los marcadores fueron superiores en los pacientes del grupo TEP ($p < 0,001$). El análisis del área bajo la curva ROC mostró que todos los marcadores detectaban el TEP y que tenían un valor predictivo superior al del dímero-D.

Los pacientes con antecedentes de ETEV tuvieron niveles más bajos de IL-8 ($p = 0,06$). Los pacientes con manifestaciones iniciales más severas mostraron valores inferiores de IL-8 ($p = 0,014$) y de MCSF ($P = 0,048$) y los que fallecieron, niveles de IL-6 más bajos ($p = 0,039$).

En el análisis de regresión logística multivariante "por pasos" los mejores predictores de forma independiente fueron: IL-6, MCSF y sVCAM-1. La probabilidad predictiva de la combinación de estas variables en el diagnóstico del TEP versus no TEP se valoró mediante análisis de la curva ROC (AUC = 0,973, PC = 0,496) con una sensibilidad y especificidad del 95%.

Se realizó un análisis exploratorio mediante árboles de clasificación con IL-6 y MCSF, así como con el Dímero-D, utilizando estos parámetros el porcentaje de clasificación errónea fue de 5,4 % y 24,8% respectivamente.

Angiografía pulmonar con TCH. Fue positiva en 96 (44,1%) pacientes, 18 (18,9%) tenían TEP masivo. La persistencia de los trombos (20% de los casos) a los seis meses no se relacionó con la gravedad clínica ni radiológica en el momento del diagnóstico. Los pacientes con antecedentes de ETEV mostraron un aumento de persistencia de trombos ($p=0,07$). Ninguno de los factores hematológicos, incluido el dímero-D ni de los marcadores biológicos de respuesta inflamatoria mostró diferencias significativas en la evolución radiológica.

CONCLUSIONES

Las concentraciones medias de las proteínas de la hemostasia y la prevalencia de factores genéticos trombofílicos, fueron similares en los pacientes con TEP confirmado mediante angio-TCH y en aquellos sin TEP.

Los pacientes con TEP mostraron concentraciones séricas de IL-6, MCP-1, MCSF y sVCAM-1 superiores a las de aquellos sin TEP. El valor diagnóstico predictivo de estos marcadores inflamatorios fue superior a la del dímero-D.

En el análisis de regresión logística multivariante, las variables con valor predictivo independiente fueron en orden decreciente: IL-6, MCSF y sVCAM-1. La existencia conjunta de concentraciones séricas de IL-6 $>9,9$ pg/ml y de MCSF >745 pg/ml permitió diagnosticar correctamente al 95% de los pacientes estudiados.

La persistencia de trombos a los 6 meses no se relacionó con ninguna de las variables estudiadas lo que sugiere la conveniencia de repetir la angio-TCH antes de suspender el tratamiento anticoagulante.

VIII ANEXOS



Hospital Universitario
La Paz



Paseo de la Castellana, 261
28046 MADRID
☎ 91 727 70 00

ETIQUETA

(EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)

NOMBRE:

PROCEDENCIA(CAMA) : NHC :

FECHA :/...../..... GÉNERO :

CONSENTIMIENTO INFORMADO

SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO

PROCEDIMIENTO: PRUEBAS CON CONTRASTE INTRAVENOSO

¿QUÉ LE VAMOS A HACER?

1. Descripción del procedimiento

- **En qué consiste:** Para obtener un correcto diagnóstico de su padecimiento es necesaria la realización de una exploración que emplea Rayos X (radiaciones ionizantes), como el escáner (TC), la urografía intravenosa, etc. Con estas técnicas, para observar con mayor claridad sus órganos internos y saber si presentan lesiones, puede ser necesaria la inyección de una sustancia, (medio de contraste yodado).
 - **Cómo se realiza:** Los medios de contraste se inyectan por una vena.
 - **Cuánto dura:** Su duración es variable, según la zona del cuerpo que se estudie o el tipo de lesión que se observe. De forma general, entre 10 y 30 minutos, durante los cuales es fundamental no moverse y seguir las indicaciones del personal cualificado que lo realiza.
2. **Qué objetivos persigue:** Obtener información importante acerca de la presencia o ausencia, localización y características de posibles lesiones internas, que permitan el diagnóstico médico de su dolencia, y gracias a ello, su tratamiento.

¿QUÉ RIESGOS TIENE?

1. Riesgos generales:

Por la técnica : En la gran mayoría de los casos (más del 96 %), esta inyección no produce molestia alguna, salvo la de la punción. Excepcionalmente, puede salirse de la vena provocando hinchazón y molestias locales pasajeras.

Por el medio de contraste : Los medios de contraste yodados son de las sustancias más seguras que se utilizan en Medicina.

- Reacciones leves : la mayoría de los efectos adversos son de este tipo, aunque sólo ocurren en el 3% de los casos, y consisten en sensación de calor, mal sabor de boca, náuseas, vómitos, mareos, picores o enrojecimientos en la piel. Estos síntomas, aunque son desagradables, o no precisan tratamiento o se corrigen fácilmente con la medicación adecuada.
- Reacciones graves: se dan en aproximadamente 4 de cada 10.000 personas a las que se administra contraste. En ellas se incluyen la dificultad respiratoria, alteraciones del ritmo cardíaco, convulsiones, insuficiencia renal y pérdida de conciencia. Generalmente se corrigen con tratamiento adecuado.
- Excepcionalmente, una de cada 75.000 / 100.000 exploraciones puede poner en peligro la vida del paciente.

USTED DEBE SABER QUE NO EXISTE NINGUNA PRUEBA PREVIA QUE PERMITA CONOCER EN QUÉ PERSONAS SE VA A PRODUCIR UNA REACCIÓN.

ES MUY IMPORTANTE QUE NOS AVISE ANTES DE LA PRUEBA SI :

- Puede estar embarazada o si está en período de lactancia.
- Ha tenido previamente una reacción a un medio de contraste o a algún otro medicamento, ya que aumentan las posibilidades de que vuelva a suceder.
- Es asmático o padece otras alergias severas, enfermedades importantes del corazón, insuficiencia renal o funcionamiento excesivo del tiroides (hipertiroidismo).
- Otros:

2. Riesgos personalizados:

Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones

3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:

El diagnóstico de su posible enfermedad.

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

Aunque en casos concretos pueden existir otras opciones diagnósticas que no necesiten contraste intravenoso, la información obtenida suele ser menor o incluso insuficiente. Usted puede optar por no realizarse la prueba, asumiendo las consecuencias de dicha decisión.

Observaciones:

¿NOS AUTORIZA?

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.

1. Relativo al paciente:

D./D.^a con D.N.I.

He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI ☐ NO ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines docentes y científicos.

Firma del paciente

Fecha:/...../.....

2. Relativo al médico:

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza de la intervención que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha:/...../.....

3. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D.^a con D.N.I. y en calidad de he sido informado/a suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha:/...../.....

FILIACIÓN

Identificación Apellidos Nombre
Telefono Procedencia Servicio Historia
Edad Sexo F. Ingres F. alta Dx TEP

☐ **ANTECEDENTES FAMILIARES**

☐ TVP ☐ TEP ☐ Enfermedad Autoinmu ☐ Neoplasia

ANTECEDENTES PERSONALES☐ **TVP**

FECHA
TRATAMIENTO
DURACIÓN

☐ **TEP**

TRATAMIENTO:
DURACIÓN

☐ **NEOPLASIA**

FECHA
TIPO:
ESTADIO:

☐ **CARDIOPATIAS**

- ☐ ICC
☐ CARDIOPATÍA ISQUEMICA
☐ CARDIOPATÍA CONGÉNITA
☐ OTRAS CARDIOPATÍAS

☐ **NEUMOPATÍAS**

- ☐ EPOC
☐ FIB. PULMONAR
☐ O. ENF. INTERSTICIALES
☐ NEUMONECTOMIA U OTRAS CIRUG.
☐ TBC RESIDUAL
☐ OTROS

HABITOS TÓXICOS

TABAQUISMO
T. DESDE ULTIMO
ALCOHOLISMO

☐ **ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

- ☐ LES ☐ VASCULITIS ☐ OTRAS ENF. AUTOINMUNES
☐ SAF PRIMARIO ☐ ANEM. HEMOLIT. AUTOINMUNE

KARNOFSKI

FACTORES PREDISPONENTES☐ **CIRUGIA MAYOR EN LOS 3 MESES PRECEDENTES**

- ☐ TRAUMATOLÓGICA ☐ NEO
☐ GINECOLÓGICA ☐ OTRAS
☐ UROLÓGICA

☐ **TRAUMATISMO**☐ **OBESIDAD**

Peso (Kg) Talla (m) IMC
#;Núm!

- ☐ QUIMIOTERAPIA ☐ ICC DESCOMPENSADA
☐ INMOVILIZACIÓN ☐ EPOC REAGUDIZADO
☐ ANTICONCEPCIÓN ☐ ACV
☐ EMBARAZO ☐ OTROS
☐ PUERPERIO
☐ CATETER VENOSO
☐ HIPERCOAGULABILIDAD
☐ INSUFICIENCIA VENOSA
CRÓNICA/FLEBITIS

☐ **NEOPLASIA**

TIPO NEOPLASIA
ESTADIO

PROFILAXIS

☐ profilaxi Dosis Duración

ANALITICA

URGENCIAS

PLAQUETAS
CREATININA
UREA
BILIRRUBINA
GOT
GPT
GGT
Na
K
CL
GLUCEMIA
LDH

COAGULACIÓN

AP
INR

CEFALINA
FIBRINOGENO
DIMERO D

GAB

PH
PO2
PCO2
BICARBONATO
GRADIENTE

FACTORES BIOLÓGICOS

LIPOPEROXIDOS
MDA
HOMOCIS TOTAL
TROMBOMODULINA
FACTOR vW
FACTOR VII:
FACTOR TISULAR
INHIBIDOR FT
AT-III:
FACTO V LEYDEN
PROTEINA C
PROTEINA S
FACTOR XII
GEN II PROTROMB.
A. LÚPICO

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO:

--

DOSIS

DURACION

PREVENCIÓN SECUNDARIA

HBPM

DOSIS

DURACION

☐ SIMTROM

DOSIS

DURACION

FECHA DE FIN TTO:

--

SI CONTINUA EN TTO :

CAUSA

--

COMPLICACIONES

COMPLICACIONES PRECOCES

HEMORRAGIA
TROMBOPENIA
RETROMB_CP
OTRAS_CP:

<input type="checkbox"/>

COMPLICACIONES TARDIAS

- ☐ REC. TVP
☐ REC. TEP
☐ SIND.POSTFLEVITICO
☐ INSUF. VENOSA PROFUNDA
☐ TROMBOFLEB. SUPERFICIAL
☐ ULCERAS VENOSAS
☐ DERMATITIS DE ESTASIS

FECHA
FECHA
FECHA
FECHA
FECHA
FECHA
FECHA

OTRAS COMPLIC. TARDIAS

--

PROTOCOLO TEP PARA TCH BASAL**• Datos de Filiación**

Nombre:

N° de Scanner

NHC:

Edad:

Fecha 1° TCH:

Fecha 2° TCH:

Sexo: 1- Hombre

2- Mujer

3- Desconocido

• Técnica

- 1- Normal
- 2- Obeso
- 3- Función cardiovascular alterada
- 4- Inadecuada

TEP:**• Localización del Tromboembolismo**

- ARTERIA PRINCIPAL DERECHA
 - 1- Sí (Defecto de repleción intravascular de localización Central o marginal)
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA PRINCIPAL IZQUIERDA
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DEL LSD
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DEL LM
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DEL LID
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DEL LSI
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente

- ARTERIA DE LÍNGULA
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DEL LII
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SEGMENTARIA DE LSD
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SEGMENTARIA DE LM
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SEGMENTARIA DE LID
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SEGMENTARIA DE LSI
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SEGMENTARIA DE LÍNGULA
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SEGMENTARIA DE LII
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LSD
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LM
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LID
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LSI
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente

- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LÍNGULA
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LII
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- TEP BILATERAL
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente

OTROS:

PROTOCOLO DE TEP PARA RX TORAX

Fecha:

- **Hallazgos radiológicos:**

- NORMAL
 - 1- Sí
 - 2- No
- ATELECTASIA
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- OLIGOHEMIA- SIGNO DE WESTERMARK
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- AUMENTO DE TAMAÑO ART. PULMONAR
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- JORROBA DE HAMPTON- OPACIDAD DE BASE PULMONAR
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- DERRAME PLEURAL
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- REDISTRIBUCION PULMONAR
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ATELECTASIA LAMINAR
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- BNCP
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- OTROS
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente

Nº

SEGUNDA LECTURA

TEP:

Nombre:

Localización del Tromboembolismo:

- ARTERIA PRINCIPAL DERECHA
 - 1- Sí (Defecto de replección intravascular de localización Central o marginal)
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA PRINCIPAL IZQUIERDA
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DEL LSD
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DEL LM
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DEL LID
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DEL LSI
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DE LÍNGULA
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA DEL LII
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SEGMENTARIA DE LSD
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SEGMENTARIA DE LM
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SEGMENTARIA DE LID
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SEGMENTARIA DE LSI
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LSD
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LM
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LID
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LSI
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LÍNGULA
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- ARTERIA SUBSEGMENTARIA DE LII
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente
- TEP BILATERAL
 - 1- Sí
 - 2- No
 - 9- No concluyente

1. Tanager, B.F. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
2. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
3. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
4. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
5. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
6. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
7. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
8. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
9. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
10. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.

IX BIBLIOGRAFÍA

1. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
2. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
3. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
4. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
5. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
6. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
7. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
8. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
9. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.
10. Hickey, J. (1975) *La avifauna de Colombia*. Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Bogotá, 1975.

1. Laennec RHT. De l'auscultation médiate on traité du diagnostic des maldies des poumons et du coeur, vol 1. Paris: Brosson et Chaude: 1819
2. Helie J. Inflammation de l'artère pulmonaire: mort subite. Bull Soc Anat Paris 1837; 8: 254-257
3. Von Virchow R. Weitere Untersuchungen veber die Verstopfung der Lungenarterien und ihre Folge. Trausbe's beitraege exp path u physiol, 1846; 2: 21-31
4. Wharton LR, Pierson JW. Minor forms of pulmonary embolism after abdominal operations. JAMA 1922; 79:1904-1910
5. A. Agustí Vidal. Embolismo pulmonar. Med. Interna Farreras Rozman, Ed. DOYMA Duodécima edición 1992: 771-777.
6. Moser K.M. Fedullo P.C., Little John J.K., Crawford R. Frequent asyntomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombous. JAMA 1994; 271: 223-5.
7. Smith T.P. Pulmonary Embolism. What's wrong with this diagnosis? AJR 2000; 174: 1489-1497.
8. Goldhaber S.Z. Pulmonary embolism N. Engl J. Med 1998; 339: 93-104.
9. Bell WR, Simon TL. Current Status of pulmonary thromboembolic disease: Pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment. Am Heart J 1982; 103: 239-259.
10. Anderson Jr FA, Wheeler B, Goldberg RJ, et al: A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. Arch Int Med 1991; 151: 933-938.
11. Goldhaber SZ, Hennekensch, Evans DA et al: Factors associated with correct antemorten diagnosis of major pulmonary embolism. Am J Med 1982; 73:882-826.

12. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 417-424.
13. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1425-1426.
14. Arribas J.R., Arnalich F., García Rodeja M.E., Monereo A, Lahoz C, Gamallo C, et al. ¿Cuáles son los factores que dificultan el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar?. *Med. Clín. (Barc)* 1990; 94: 525-527.
15. Stein PD, Henry S.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 100: 778-88.
16. Goldhaber S.Z., Visani L, De Rosa M. for ICOPER. Acute pulmonary embolism. Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
17. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M et al. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
18. Bergquist D, Lindblad B. A 30 year survey of pulmonary embolism verified at autopsy and analysis of 1274 surgical patients. *Br. J Surg* 1985; 72: 105-108
19. Elliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101. Suppl: 1635-1715.
20. Kenneth E, Wood D, FCCP. Major pulmonary embolism. Review of pathophysiologic approach to the golden hour of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905.
21. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Medical Progress. N Engl J. Med* 1998; 339: 93-104.
22. Dalen JE, Haynes FW, Hoppin FG et al. Cardiovascular responses to pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1970; 20: 3-9.

23. Mc Intyre KM, Saschara AA. Haemodynamic and ventricular response to pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1974; 17: 175-180.
24. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism. Pathophysiologic factors, detections, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130: 1276.
25. Monreal M. Epidemiología, patogenia e Hª natural del tromboembolismo venoso. Manejo práctico del paciente con TEV. Ed Ac Médica 2000: 1-10.
26. Lane DA, Mannucci P, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia.: part 1 Tromb. *Haemost* 1996; 76: 651-662.
27. Rosendaal FR. Venous thrombosis: prevalence and interaction of risk factor. *Haemostasis* 1999; 29: 1-9.
28. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 356: 1167-1173.
29. Egeberg O. Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorr* 1965; 13: 516-530.
30. Miettich JP, Prescott SM, White R, Majerus PW, Bovill EG. Inherited predisposition to thrombosis. *Cell* 1993; 72: 477-480.
31. Marco Vera P, Reus S, Bañols J, Boronet L. FV Leiden, mutation G20210A de la protrombina e hiperhomocisteinemia como causa de enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc.) Monogr.* 2002; 3 (supl 2): 8-13.
32. Mac Farlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964; 202: 498-499.
33. Laffan M. Pulmonary embolism. *Thorax* 1998; 53 (8) : 698-702.
34. Jackson CM, Nemerson Y. Blood coagulation. *Ann Rev Biochem.* 1980; 49: 765-811.

35. Olds RJ, Lane DA, Mille B, et al. Antithrombin: the principal inhibitor of thrombin. *Semin thromb Hemost* 1994; 20: 353-372.
36. Stearns KD, Kurosawa S, Mollica JS, et al. The endothelial cell protein C receptor augments protein C activation by the thrombin-thrombomodulin complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10212-10216.
37. Griffin JH, Evalt B, Zimmerman TS. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 1370-1373.
38. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 2082.
39. Faioni EM, Franchi F, Asti D et al. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: interference in a protein S functional assay. *Thromb Haemost* 1993; 70: 1067-1071.
40. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-1008.
41. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
42. Seligsohn U, Zivellin A. Thrombophilia as a multigenic disorder. *Thromb Haemost* 1997; 78: 297-301.
43. Souto JC. Trombofilia: enfermedad poligénica. *Rev. Iberamer Thromb Hemostasia*. 1997; 19: 115-122.
44. Griffin JH, Evatt B, Wideman, Fernández JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood*. 1993; 82: 1989-1993.
45. Kostert T, Rosendaal FR, De Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-1506.

46. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-1134.
47. Tanamiya O, Ishida F, Kodaira H, et al. APC-resistance and Mnl I genotype (Gln506) of coagulation factor V are rare in Japanese population. *Thromb Haemost* 1995; 74: 996.
48. Ridker PM, Hennekens CM, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332: 912-917.
49. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg 506 – Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N. Engl J Med* 1997; 336: 399-403.
50. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CM. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92: 2800-2802.
51. Olivieri O, Friso S, Manzato F, et al. Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol* 1995; 91: 465-470.
52. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-1457.
53. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third – generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-1596.
54. Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-238.

55. Poort SR, Rosendaal FR, Reisma PJ, Bertina RM. A common genetic variation in the 3 untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
56. Souto JC, Coll I, Llobet D, del Rio E, Oliver A, Marco J, Borrell M, Fontanderta J. The prothrombin 20210 A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the spanish population. *Thromb Haemost* 1998; 80: 366-369.
57. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1977; 90: 1-11.
58. Simioni P, Prandoni P, Burlina A, et al. Hyperhomocysteinemia and deep-vein thrombosis: a case – control study. *Thromb Haemost* 1996; 76: 883-886.
59. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl Med* 1996; 334: 759-762.
60. Ridker PM, Hennekens CM, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1777-1782.
61. Lafflan M. Tuddenham E. Assessing thrombotic risk. *BMJ* 1998; 317: 520-523.
62. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb. Haemost* 1998; 82: 610-619.
63. Per Old Hansson Lennart Welin, Costa Tibbin, Henry Erikson. Deep vein thrombosis on pulmonary embolism in the general population. *Arch Int Med* 1997; 157: 1665-1670.
64. Sandercock PA, van den Belt AG, Lindley RL, Slattery J. Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke and overview of the complete randomised trials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 17-25.

65. Flordal PA, Bergquist D, Lingstrom KG, Tomgren S. Clinical relevance of the fibrinogen uptake test in patients undergoing elective general abdominal surgery – relation to mayor thromboembolism and mortality. *Fragmin Study Group Tromb Res* 1995; 80: 491-497.
66. Lapostde F, Surget V, Borron SN, Dosmaizieres M, Sordelet, D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F. Severe embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779-783.
67. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-645.
68. Martínez Brotons F. Factores de riesgo adquiridos del tromboembolismo venoso. Manejo práctico del paciente con tromboembolismo venoso. Ed Ac médica. 2002; pág 11-29.
69. Schulman S, Rheelin AS, Lindnrarker P, Carlsson A, Larfers G, Nicol P, Loogna L, Svensson L, Ljungbersg B, Walter HA. Comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy alter a first episode of venous thromboembolism. Duration of anticoagulation. Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665.
70. Geets WH, Code KI, Jay RM, Cheen E, Szalai SP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N. England J Med.* 1994; 331: 1601-1606.
71. Samana MM, Cohan A, Dormon JY, Desjordius L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CJ, Turquie AF, Weisslinger N. A comparison of venous thromboembolism in acute ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with enoxaparin. Study Group. *N Engl. J. Med.* 1999; 341: 793-800.
72. Prins MH, Hettiarachi RJ, Lensing AN, Hirh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous tromboembolism. Search or wait and see? *Thromb. Haemost* 1997; 78: 121-125.

73. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and steroid hormone contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicenter case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-1582.
74. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestagens in low estrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-88.
75. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
76. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83-88.
77. Hulley S, Grady D, Bush T, Fursberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff L. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. HERS. Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
78. Vandenbroucke JP, Helmeclorst FM. Risk of venous thrombosis with hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 972.
79. Koonin LM, Attrash HK, Lawson HW, Smith JC. Maternal mortality surveillance, United States 1979-1986. *MNWR CDC Surveill summ* 1991; 40 (SS-2): 1-13.
80. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Molfat K, Johnson M, Stevens P, Hirsch J. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685-3691.

81. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-344.
82. Reed G, Hough AK. The contribution of activated factor XIII to fibrinolytic resistance in experimental pulmonary embolism. *Circulation* 1999; 99: 293-304
83. Tsang J, Simon M, Stewart K et al. Proinflammatory cytokines are not released in the circulation following acute pulmonary thromboembolism in pigs. *J Invest Surg* 2002; 15:29-35.
84. Stewart G. Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis* 1993; 23: 127-140.
85. Roumen-Klappe EM, der Heijer M, van Uum SH van der Ven-Jorgekzig J, van der Graaf F, Wollersheim H. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2002; 35: 701-706.
86. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor κ B- a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
87. Arnalich F, Herranz A, López-Maderuelo D, et al. Enhanced acute-phase response and oxidative stress in older adults with type II diabetes. *Horm Metab Res* 2000; 32: 407-412
88. Arnalich F, Hernanz A, López-Maderuelo D, et al. Intracellular glutathione deficiency is associated with enhanced nuclear factor κ B activation in older non-insulin dependent diabetic patients. *Free Rad Res* 2001; 35: 877-884
89. Mezzetti A, Lapenna D, Romano F et al. Systemic oxidative stress and its relationship with age and genes. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 823-827
90. Blann AD, Lip GYH. Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation?. *Atherosclerosis* 1997; 128: 135-138.
91. Hackman A, Abe Y, Insul W et al. Levels of soluble adhesion molecules in patients with dyslipemia. *Circulation* 1996; 93: 1334-1338

92. Kamhuisen PW, EikenboomJCJ, Vos HL et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; 81: 680-683.
93. Ridler PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, sepsis, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
94. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999; 398: 718-723
95. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25 years population based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
96. Arnalich F, Fernández Pavón A. Sospecha clínica y diagnóstico del tromboembolismo pulmonar. *Rev Clin Esp.* 2002, 202: 127-129.
97. Coon WW, Willis PW. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: prediction, prevention, and treatment. *Am J Cardiol* 1959; 4: 611-621.
98. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259-270.
99. Bell WR, Simon TL. Current status of pulmonary thromboembolic disease: pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment. *Am Heart J* 1982; 103: 239-262.
100. Lilienfeld, DE; Chan, E; Ehland, J; et al. Mortality from pulmonary embolism in the United States: 1962 to 1984. *Chest* 1990; 98: 1067-1072.
101. Weinman EE, Salzman E. N Deep-vein thrombosis. *N. Engl J Med* 1994; 331: 1630-1641.
102. Lindblad B, Sternby NH, Bergquist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302: 709-711.

103. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Peterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb. Haemost* 2001; 86: 452-463.
104. Saeger W, Genzkow M. Venous thrombosis and pulmonary embolism in post-mortem series: probable causes by correlations of clinical data and basic diseases. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 394-399.
105. Paul D, Stein MD; Kalpesh C, Patel; NeerajK. Kalra MA; Mircea Petrina MD et al. Estimated incidence of Acute Pulmonary embolism in a Community Teaching General Hospital. *Chest* 2002; 121 (3): 802-807.
106. Ferrari E, Bandony M, Carboni P, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease: results of a French multicentre registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685-691.
107. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
108. Goldhaber SZ, De Rosa M, Visani L. International Cooperative Pulmonary Embolism Registry detects high mortality rate. *Circulation* 1997; 96: suppl I: 1-159.
109. Cohen AT, Edmondson RA, Philipps MJ, Ward VP, Kokker VV. The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 1996; 26: 65-71.
110. Lilienfeld DE, Codhold JH, Burke JL, Sjrafka JM, Pham DL, Baxter J. Hospitalization and case fatality for pulmonary embolism in the twin cities: 1979-1984. *Am Heart J* 1990; 120: 392-395.
111. Morrell MT, Dunnill MS. The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 1968; 55: 347-352.
112. Freiman DG, Suyemoto J, Wessler S. Frequency of pulmonary thromboembolism in man. *N Engl J Med* 1965; 272: 1278-1280.

113. Diebold J, Lohrs U. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a study of 5.039 autopsies. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 260-266.
114. Huisman MV, Buller HR, Ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis 1989; 95: 498-502.
115. Suárez Fernández C, González-Fajardo M, Montcal Bosch y Grupo del Registro (RIETE). Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica en España (RIETE): justificación, objetivos, métodos y resultados preliminares. *Rev Clín Esp* 2003; 203:68-73.
116. Morpurgo M. Pulmonary embolism: the dimension of the problem. *G. Ital. Cardiol* 1984. 14 (suppl 1): 3-5.
117. Sharne GV, Sasahara AA. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *Med Clin North Am* 1979; 63: 239-250.
118. Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. *Chest* 1995, 107.
119. Palla A, Petruzzelli, Donnamaria V et al. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism *Chest* 1995; 107: 21-24.
120. The PIOPED investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
121. The PISA-PED investigators. Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism preliminary results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis. *Chest* 1995; 107 (suppl): 335-385).
122. Goodall RJ, Greenfield LJ. Clinical correlations in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Surg* 1980; 191: 219-223.
124. Stein PD, TerrinMC, Hales C, Palevsky H, Saltzman H, Thompson BT, et al. Clinical laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in

- patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
124. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristic of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1723-1724.
 125. Urokinasa Pulmonary Embolism Trial (UPET) *Circulation* 1973; 47 (suppl) 1-108.
 126. Stein P, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974-979.
 127. Hull RD, Elliot CG, Pineo GF, Brant RF and the Canadian-American Thrombosis Group. Frequency of pulmonary embolism (PE) in patients presenting with proximal deep vein thrombosis (DVT). *Chest* 1994; 106: 48s.
 128. Porro F, Curti L, Cavaiani B, Randazza M, Pagnozzi G, Affidabilita dei parametri clinic nella diagnosi di tromboembolia polmonare in Pronto Soccorso. *Minerva Cardioangiol* 1995; 43: 361-366.
 129. Tudela P, Davant E, Monreal M, Segura A, Valencia J, Carreres A. Análisis clínico de la tromboembolia pulmonar no sospechada en el S. de Urgencias. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 292-293.
 130. Matsumoto AH, Tegtmeyer CJ. Contemporary diagnostic approaches to acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 167-183.
 131. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
 132. Wicki J, Pernegar TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assesing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-97.

133. Sauson BJ, Lijmer JG, Mac Gillavry MR, Turkstre F, Prins MH, Büller HR. Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 199-203.
134. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW et al. Arterial blood gas analysis in the assesment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
135. Green RM, Meyer TJ, Dum M, Glassroth J. Pulmonary embolism in younger adults. *Chest* 1992; 101: 1507-1511.
136. Stein PD. Arterial blood gases and the alveolar-arterial oxygen difference: pulmonary embolism. Williams and Wilkins Baltimore. M.D. 1996; 80-90.
137. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in assesment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139-143).
138. Ginsberg JS, Wells PS, Kearen C, Anderson DR, Crowther M, Weitz J et al. A rapid whole blood assay for D-dimer markedly simplified diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Inter Med* 1998; 129: 1006-1011.
139. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 1043-1066.
140. Anderson DR, Wells PS. Improvements in the diagnostic approach for patients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999; 82: 878-886.
141. Bocknstedt P. D-dímer in venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2003; 349: 1203-1204.
142. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Shosman D, Didier D, Unger PF, Patenande JV, Bonnameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-195.
143. Wells PS, Anderson D, Rodger Marc, Strell I, Dreyer J, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Warol J, Kovacs M. Excluding pulmonary embolism at the bedside

- without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98-107.
144. Wells PS, Anderson D, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs M. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *New Engl Med* 2003; 349: 1227-1235.
 145. Mc Ginn S, White PD. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *JAMA* 1935; 104: 1473-1480.
 146. Stein PD, Dalen JE, Mc Intyre KM et al. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 247-257.
 147. Ferrari E, Imbert A, Darcourt J. No scintigraphic evidence of myocardial abnormality in severe PE with ECG signs of anterior ischemia. *Eur Heart J* 1995 (suppl) 16: 269.
 148. Szucs M, Brooks HL, Grossman W et al. Diagnostic sensitivity of laboratory findings in acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1971; 74: 161-166.
 149. Ahonen A. Electrocardiographic changes in masive pulmonary embolism. II Analysis of the Changes in ST segment and T wave. *Acta Scand* 1977; 201: 543-545.
 150. Yoshinaga T, Ikeda S, Nishimura E et al. Changes in negative T wave on ECG in acute pulmonary Embolism. *Int J Cardiol* 1999; 72: 65-72.
 151. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T et al. The ECG in pulmonary embolism predictive value of negative T waves in precordial leads 80 case report. *Chest* 1997; III: 537-543.
 152. Stein PD, Bruce TA. Left axis desviation as an electrocardiographic manifestation of acute pulmonary embolism. *J Electrocardiol* 1971; 4: 67-69.
 153. Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutics interventions. *Chest* 1992; 101: 151s-162s.

154. Torbicki A, Tramarin R, Morpurgo M. Role of echo/doppler in the diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Cardiol* 1992; 15: 805-810.
155. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W. Role of cardiac ultrasound in the detection of pulmonary embolism. *Semin. Resp Crit Care Med* 1996; 17: 39-49.
156. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al. Management strategies and determinants outcomes in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-1171.
157. Jardin F, Dubourg O, Bourdaraïs JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209-217.
158. Metz D, Chapoutot L, Ouzan J et al. Doppler echocardiographic assessment of the severity of acute pulmonary embolism: a correlative angiographic study in 48 adult patients. *Am J Noninvasive Cardiol* 1991; 5: 223-228.
159. Kasper W, Geibel A, Tiede N et al. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 70: 352-356.
160. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A et al. Echocardiography in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart* 1997; 134: 479-487.
161. Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA et al. Pulmonary embolism relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *Am Heart J* 1998; 135: 868-874.
162. Mc Connell MV, Solomon SD, Rayan ME et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469-473.
163. Pruszyk P, Torbicki A, Pacho R et al. Non invasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1996; 112: 772-728.

164. Viellard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998; 24: 429-433.
165. Biello DR. Radiological (Scintigraphic) evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1987; 257: 3257-3259.
166. Hull RD, Hirsch J, Carter CJ, RasKob GE, Gill GJ, Jay RM et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88: 819-828.
167. Hull RD, Hirsch J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA et al. Pulmonary angiography ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.
168. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-26.
169. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. The addition of clinical assesment to stratification according to prior cardiopulmonary disease further optimizes the interpretation of ventilation/perfusion lung scans in pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104: 1472-1476.
170. Greenspan RH, Ravin CE, Polansky SM, McCloud TC. Accuracy of the chest radiograph in diagnosis of pulmonary embolism. *Invest Radiol* 1982; 17: 539-543.
171. Hounsfield G. Computerized axial scanning (Tomography). Part I: Description of the system. *Br. J. Radiol.* 1973; 46: 1016-22.
172. Muñoz Gonzalez A. Tomografía Computarizada. En: Sánchez- Alvarez Pedrosa, C., Casanova R. *Diagnóstico por imagen* (2ª ed.). Madrid: Interamericana, 1997:83-96

173. Casanova R. El departamento de imagen, parte II. En: Sánchez – Álvarez Pedrosa C, Casanova R. de (1ª ed.) Diagnóstico por imagen. Madrid: Interamericana, 1986:25-54.
174. Remy-Jardin M, Remy J, Mayo J, Müller N. Acquisition, injection, and reconstruction techniques in CT angiography of the chest. Philadelphia PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2001,p7.
175. Brink J.A. Technical aspects of helical (spiral) CT. Radiol Clin North Am 1995; 33: 825-41.
176. Gotway MB, Patel RA, Webb R. Helical CT for the evaluation of suspected acute pulmonary embolism: diagnostic pitfalls. J Comput Assist Tomogr 2000; 24: 267-273.
177. Remy-Jardin M, Remy J, Artand D, Fribourg M, Beregi JP. Spiral CT or pulmonary embolism: diagnostic approach interpretative pitfalls and current indications. Eur Radiol 1998; 8: 1376-1390.
178. Beigelman C, Chartrand-Lefebure C, Howarth N, Grenier P. Pitfalls in diagnosis of pulmonary embolism with helical CT angiography. AJR 1998; 171: 579-585
179. Van Rossum AB, Pattynama PMT, Mallens WMC, Hermans J, Heijerman HGM. Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected pulmonary embolism: a retrolective-prolective cohort study focusing on total diagnostic yield. Eur Radiol 1998; 8: 90-98.
180. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. AJR 1995; 164: 1369-1374.
181. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. Radiology 1999; 212: 615-636.
182. Qanadli Sd, Mostafa El Haijam, Mesurole B, Bruckert F, Thierry Joseph, Mignon F. and col. pulmonary embolism detection: prospective evaluation of

- dual section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217: 447-455.
183. Smita Patel, Ella A., Kazerooni and Philip N Cascade. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multidetector ROWCT. *Radiology* 2003; 227: 455-460.
184. Loud PA, Katz DS, Bruce DN, Klippenstein DL and col. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001; 219: 498-502.
185. Loud PA, Katz DS, Klippenstein DL, Shah RD, Grossman ZD. Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic disease: diagnostic accuracy for deep venous evaluation. *AJR* 2000; 174: 61-65.
186. Leung D, Debatin J. Three-dimensional contrast enhanced magnetic resonance angiography of the thoracic vasculature. *Eur Radiol* 1997; 7: 981-989.
187. Meaney J, Weg J et al. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Eng J Med* 1997; 336: 1422-1427.
188. Gupta A, Frazer C et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-359.
189. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Gginsberg JS, Kearon C, Gent M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the simpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-420.
190. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247-1256.
191. Ruiz Y, Caballero P, Caniego JL, Frieria A, Olivera MJ, Tagarro D, Alvarez Sala R. Prospective comparison of helical CT whith angiography in pulmonary embolism: global and selective vascular territory análisis. Interobserver agreement. *Eur Radiol* 2003; 13: 823-829.

203. Kanis JA. Heparin in the treatment of pulmonary thromboembolism. *Tromb Haemost* 1974; 32: 517-527.
204. Rocha E, Panizo C, Lecumberri R. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin* 2000; 115: 224-235.
205. Levine MN, Hirsh J, Gant M et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparine assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large dosis of heparine. *Arch Intern Med* 1994; 154: 49-56.
206. Ginsberg JS, Greer Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119: 1225-1315.
207. Fernández Dorado MT, Suárez Fernández C. Heparinas de bajo peso molecular y embarazo. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 32-37.
208. Fernández Pavón A. Características fisicoquímicas y farmacológicas, mecanismos de acción y diferencias con la heparina no fraccionada. Heparinas de bajo peso molecular. *Acción Médica, S.A.* 2002: 3-18.
209. Bratt G, Tornebohm E, Granqvist S, Aberg W, Lockner D. A comparison between low molecular weight heparin (Kab 2165) and standard heparin in the intravenous treatment of deep vein thrombosis. *Tromb Haemost* 1985; 54: 813-817.
210. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. A comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis a meta-analysis. *Br Med J* 1994; 309: 299-304.
211. Rocha E, Martínez-González MA, Montes R, Panizo C. Do the low-molecular-weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis?. A meta-analysis. *Haematologica* 2000; 85: 935-942.

212. Harrison L, Mc Grinnis J, Crowther M. Assessment of patients treatment of deep venous thrombosis with low molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2001-2003.
213. Yusen RD, Haraden BM, Cage BF, Woodward RS, Rubin DG, Botney MD. Criteria of outpatient management of proximal lower extremity deep venous thrombosis. *Chest* 1999; 115: 972-979.
214. Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Bridey F, Armanag C et al. Randomized trial of subcutaneous low molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85: 1380-1389.
215. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simmoneau G, Gillet, Juvin K, Charbonnier B et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1432-1435.
216. The Columbus Investigators. Low molecular weight. Heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N. Engl J Med* 1997; 337: 657-662.
217. Simmoneau G, Sors H, Charbonier B, Page Y, Loaban JP, Raskob GE et al. A comparison of low molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-669.
218. Hull R, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliot S, Stein PD et al. For the American Canadian-Thrombosis Study Group. Low-molecular-weight heparin versus heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 229-236.
219. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touche D, Wells PS. Out patient treatment of patients with pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 209-211.

220. Van Der Belt AG, Prins MH, Lensing AW et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD 001100.
221. Lam LH, Silbert JE, Rosenberg RD. The separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem. Biophys Res Commun* 1976; 69: 570-577.
222. Sin y P, Jaquinet JC, Petitou et al. Chemical synthesis of human PK-antigenic determinant *Carbohydr. Res* 1984; 132: c5-c9.
223. Turpie A, Gallus A, Hoek J. For the Pentasacharide Investigators. A synthetic Pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J. Med* 2001; 344: 619-625.
224. Lassen MR. The Ephesus Study comparison of the first synthetic factor Xa inhibitor with low molecular heparin the prevention of venous thromboembolism (VTE) after elective hip replacement surgery. Abstracts of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Haematology. Dec 2000: 1-5.
225. Bauer K. The Pentamaks Study: Comparison of the first synthetic factor Xa inhibitor with LMWH the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. Abstracts of the 42nd Meeting of the American Society of Haematology, 2001: 1-5.
226. Eriksson B. The Penthifra Study Comparison of the first synthetic factor Xa inhibitor with LMWH the prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. Abstracts of the 42nd annual Meeting of the American Society of Haematology, 2001: 1-5.
227. The Matisse Investigators. Subcutaneous Fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary Embolism. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1695-1702.

228. Raschke TA, Reily B, Guidry JR, Fontane JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with standard care nomogram. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881.
229. Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, Harkins RN, Vehar GA, Ward CA et al. Cloning and expression of human tissue type plasminogen activator c DNA in *E. Coli*. *Nature* 1983; 301: 214-221.
230. Urokinase Pulmonary embolism Trial phase II results. *JAMA* 1970; 214: 2163-2172.
231. Urokinase Streptokinase Pulmonary Embolism Trial phase II results. *JAMA* 1974; 229: 1606-1613.
232. Levine MN. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism complications and contraindications. *Clin Chest Med* 1995; 16: 321-328.
233. Sixth ACCP consensus conference on antithrombic therapy. *Chest* 2001; 119 (Suppl).
234. Caprini JA, Arcelus JZ, Rayne JJ. Effective –risk stratification of surgical and nonsurgical patients of venous thromboembolic disease. *Semin Haematol* 2001; 38 (Suppl 5); 12-19.
235. Mansour M, Cjamg AE, Sindelar WF. Interruption of the inferior vena cava for the prevention of recurrent pulmonary embolism. *Am Surg* 1985; 51: 375-380.
236. Greenfield LI, Michna BA. Twelve years clinical experience with the Greenfield vena cava filter. *Surgery* 1988; 104: 706-712.
237. Boyb G, Gory P, Reynaud P, Ricco JB. The Thempofilter a multicenter study of a new temporary caval filter implantable for up to six weeks. *Ann Vax Surg* 1997; 11: 520-528.
238. Decousus H, Leizorowicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard B et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonaary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl Med* 1998; 338: 409-415.

239. Haire WD. Vena cava filters for the prevention of pulmonry embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 463-464.
240. Streiff MB. Vena cava filters: a comprehensive review. *Blood* 2000; 95: 3669-3677.
241. Stulz P, Schlapfer R, Feer R et al. Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 188-189.
242. Schmid CH, Zietlow ST, Wagner TO et al. Fulminant pulmonary embolism: symptoms, diagnostics operative thecniques and results. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:1102-1107.
243. Doerge HC, Schoendube FA, Loeser H et al. Pulmonary embolectomy: review of a 15 year experience and role in the age of thrombolytic therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 952-957.
244. Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM et al. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993; 18: 450-457.
245. Fava M, Loyola S, Flores P et al. Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J. Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 261-266.
246. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical, effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114: s445-s469.
247. Pinede L, Dubant P, Cucherat y cols. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of ramdomized controlled trials. *J Intern Med* 2000; 247: 553-562.
248. Hull RD, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent W et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long term treatment of venous thrombosis. *N Englo J Med* 1982; 306: 189-194.

249. Monreal M, Lahoz E, Olive A, Del Río L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7-11.
250. González-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1999; 30: 283-292.
251. Ginsbert JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114: s524-s530.
252. Langerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2(8454): 515-518.
253. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873-876.
254. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P y cols. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulation Therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N E J Med* 1995; 332: 1661-1665.
255. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M y cols. Duration of oral anticoagulant therapy after second episode of venous thromboembolism. *New Engl J Med* 1997; 336: 393-398.
256. Pinede L, Ninet J, Dunhat P y cols. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and compaarison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2553-2560.
257. Becathin C, Agnelli, Prandoni P y cols. Presentación en el XVIII Congreso de la ISTH en París 2001. Abstract OC 1727.

258. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical, effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114: 445- 469
259. Elg M, Gustafsson D, Carlsson S. Antithrombic effects and bleeding time of thrombin inhibitors and warfarin in the rat. *Thromb Res* 1999; 94: 187-197.
260. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT et al. Direct thrombin inhibitor megalatran folowed by oral ximegalatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 288-296.
261. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P et al. Ximegalatran and megalatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement the METRO II randomised trial . *Lancet* 2002; 360: 1441-1447.
262. Schulman S, Wahlander K, Torbjörn Lundström, Clason S, Eriksson H for the THRIVE III investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713-1721.
263. Froehling DA, Elkin PL, Swensen SJ, Heit JA, Pankratz VS, Ryu JH. Sentsivity and specificity of semiquantitative latex agglutination D-dimer assay for the diagnosis of acute pulmonary embolism as defined by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (2): 174-178
264. Hainaut P, Elamy A, Dessomme B, Lavenne E, Reynaert MS. ELISA D-dimer measurent for the clinical suspicion of pulmonary embolism in the emergency department: one year observational study of the safety profile and physicians prescription. *Acta Clin Belg*; 58 (4): 233-240.
265. Born G, Rabelink T, Smith T. Endotelio y enfermedad cardiovascular. *Science Press*, 2001: 5-19.

266. Battistini B, D'Orleans-Juste P, Sirols P et al. Endothelins: Circulating plasma levels and presence in other biologic fluids. *Lab Invest* 1993; 68: 600-627.
267. Langleben D, Demarchil M, Laporta D et al. Endothelin – 1 in acute lung injury and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1646-1650.
268. Sofia M, Fardone S, Alifano M, Micco A, Albissinni R, Maniscalco M, Di Minno G. Endothelin abnormalities in patients with pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111: 544-549.
269. Halim A, Kamayama N, Maradny E et al. Endothelin-1 increased immunoreactive von Willebrand factor in endothelial cells and induced microthrombosis in rats. *Thromb Res* 1994; 76: 71-78.
270. Schini VB, Hendrickson H, Heublein DM et al. Thrombin enhances the release of endothelin from cultured porcine aortic endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1989; 165: 334-336.
271. Mc Ever RP. Adhesive interactions of leukocytes, platelets and the vessel wall during haemostasis and inflammation. *Thromb Haemost* 2000; 86: 746-756.
272. Bailar J III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. *Ann Inter Med* 1988; 108:266-273.
273. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, et al. Peripheral pulmonary arteries: optimization of the spiral CT acquisition protocol. *Radiology* 1991; 204: 157-163.
274. Schoepf US, Castello P. CT Angiography for diagnosis of pulmonary embolism: State of the art. *Radiology* 2004; 230: 328-337.
275. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis II. *Semin Nucl Med* 2002;32:173-182.

276. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, et al. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram- prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000; 215:535-542.
277. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT : comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200:699-706.
278. Merli G, Spiro TE, Olsson CG et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-192.
279. Mojca Bozic , Ales Blinc, Mojca Stegnar. D-dimer, other markers of haemostasis activation and soluble adhesion molecules in patients with different clinical probabilities of deep vein thrombosis. *Thrombosis Research* 2003; 108:107-114.
280. Hansson PO, Eriksson H, Eriksson E, Jagenburg R, Lukes P, Risberg B. Can laboratory testing improve screening strategies for deep vein thrombosis at an emergency unit?. *J. Intern Med* 1994; 235: 143-151.
281. Peter K, Weirich U, Norat TK, Ruef J, Bode C. Soluble vascular cell adhesion molecule – 1 (VCAM-1) as potential marker of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1999; 82:38-43.
282. Eppinhimer MJ, Schaub RG. P-selectin-dependent inhibition of thrombosis during venous stasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2483-2488.
283. Wakefield TW, Greenfield LJ, Rolfe MW, De Lucia III A, Strieter RM, Abrams GA et al. Inflammatory and procoagulant mediator interactions in an experimental baboon model of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 69: 164-172.
284. Myers D, Wroblewski S, Londy F, Fex B, Hawley A, Schaub R, Greenfield L, Wakefield T. New and effective treatment of experimentally induced venous thrombosis with anti-inflammatory rPSGL-Ig. *Thromb Haemost* 2002; 87: 374-382.

285. Feroni P, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga PP. Is soluble P-selectin determination a more reliable marker of in vivo platelet activation than CD 62 P flow cytometris analysis?. *Thomb Haemost* 1999; 81: 473-473.
286. Smith PD. Neutrophil activation and mediators of inflammation in chronic venous insufficiency. *J. Vasc Res* 1999; 36:-Suppl 1: 24-36.
287. Smith A, Quarmby JW, Collins M, Lockhart SM; Burnand KG. Changes in the levels of soluble adhesion molecules and coagulation factors in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1593-1599.
288. Quarmby J, Smith A, Collins M, Cederholm-Williams S, Burnand K. A model of in vivo human venous thrombosis that confirms changes in the releases of specific soluble cell adhesion molecules in experimental venous thrombogenesis. *J Vasc Surg* 1999; 30: 139-147.
289. González-Ordóñez AJ, Fernández-Carreira JM, Fernández-Álvarez CR, Venta Obaya R, Macías-Robles MD, González Franco A, Arias García MA. The concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and lipids are independently associated venous thromboembolism. *Haematologica* 2003; 88:1035-1043.
290. Hojo Y, Ikeda U, Takahashi M, Shimada K. Increased levels of monocyte-related cytokines in patients with unstable angina. *Atherosclerosis* 2002; 161:403-408.
291. Van Aken BE, Heijer M, Bos G, Deventer S, Reitsman PH. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 536-539.
292. Elliot CG, Goldhaber SZ; Visan L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism registry. *Chest* 2000; 118:33-38
293. Schoepf U, Bruening R, Konschitzky H, et al. Pulmonary embolism comprehensive diagnosis using electron-beam computed tomography for detection of emboli and assesment of pulmonary blood flow. *Radiology* 2000; 217: 693-700.

303. Prediletto R, Fornai E, Petruzelli S. Natural course of treated pulmonary embolism: evaluation by perfusion lung scintigraphy, gas exchange, and chest roentgenogram. *Chest* 1990; 97: 554-561.
304. Van Rossum A, Pattynama PM, Tjin A, Ton E, Kieft G. Spiral CT appearance of resolving clots at 6 weeks follow-up after acute pulmonary embolism. *J comput Assist Tomogr* 1998; 22: 415-417.
305. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central Pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath hold technique comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185: 381-387.
306. Hall RJC, Sutton GC, Kerr IH. Clinical course and late prognosis of treated subacute massive, acute minor and chronic pulmonary thromboembolism. *Br J Heart* 1997; 39: 1135-1142.
307. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, Vasquez TE, Moser KM. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and haemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1988; 93:1180-1185.
308. Schuck JW, Walder JS, Kam TH, Thomas HM. Chronic persistent pulmonary embolism: report of three cases. *Am J Med* 1980; 69: 790-794.